

Oksenteleva ja syömätön kissa vastaanotolla – oireenmukaisen lääkehoidon farmakologia

ELK Katariina Leikas

Lisensiaatintutkielma

Eläinlääketieteellisen farmakologian oppiaine

Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitos

Eläinlääketieteellinen tiedekunta

Helsingin yliopisto

2020



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen laitos
Tekijä - Författare – Author Katariina Leikas		
Työn nimi - Arbetets titel – Title Oksenteleva ja syömätön kissa vastaanotolla – oireenmukaisen lääkehoidon farmakologia		
Oppiaine - Läroämne – Subject Eläinlääketieteellinen farmakologia		
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatintutkielma	Aika - Datum – Month and year Huhtikuu 2020	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 43
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Oksenteleva ja syömätön kissa on yleinen pieneläinvastaanotolla tavattava potilas. Taustalla oleva sairaustila tulisi pyrkiä diagnosoimaan ja hoitamaan. Oireilun taustasyyn selvittäminen ei ole kuitenkaan aina yksinkertaista, eikä pitkälle etenevä diagnostiikka ole kaikissa oloissa mahdollista. Vaikka diagnoosiin päästäisiin, hoito ei aina poista oireilua nopeasti ja lääkitykset voivat jopa ylläpitää oireilua, esimerkiksi ärsyttämällä ruoansulatuskanavan limakalvoa. Pitkittynyt oireilu voi johtaa vakaviin komplikaatioihin, kuten syömättömyydestä seuraavaan rasvamaksan kehittymiseen. Näiden välttämiseksi, ja kissan hyvinvoinnin parantamiseksi, oireenmukainen hoito on tärkeää sisällyttää osaksi kissan kokonaisvaltaista hoitamista. Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoituksena on koota yhteen tämänhetkinen tutkimustieto yleisesti kliinisessä työssä käytettävistä oksennuksenesto-, mahansuoja- ja ruokahalua lisäävistä lääkeaineista kissalla. Työn kohderyhmänä on uransa alkuvaiheessa olevat kissoja hoitavat eläinlääkärit.</p> <p>Oksennusreaktio syntyy keskushermostossa oksennuskeskuksessa, joka saa viestejä oksennusta välittäviltä alueilta. Näillä alueilla sijaitsee runsaasti eri reseptoreita, joihin sitoutuessaan oksennuksenestolääkkeet estävät oksennusreaktion syntymisen. Reseptorien ja näiden välittäjäaineiden merkittävydessä on lajikohtaisia eroja, mistä johtuen eri oksennuksenestolääkkeet eivät ole yhtä tehokkaita eri lajeilla. Suomessa kissalla yleisesti käytettäviä oksennuksenestolääkkeitä ovat maropitantti, ondansetroni ja metoklopramidi. Maropitantti ja ondansetroni ovat tehokkaita lääkkeitä kissan oksennuksenestossa, toisin kuin metoklopramidi. Kissalla näistä eniten on tutkittu maropitanttia, mutta tutkimuksia on vielä vähän. Tämänhetkisen tutkimustiedon perusteella ei tiedetä, onko näillä lääkeaineilla vaikutusta ainoastaan oksennusreaktion syntymiseen, vai helpottavatko ne myös pahoinvoinnin kokemusta.</p> <p>Mahansuojalääkkeitä käytetään kissalla yleisesti kliinisessä työssä, vaikka mahahaavan esiintyvyydestä kissalla ei ole tutkimustietoa. Myös mahansuojalääkkeistä löytyy vain vähän tutkimustietoa kissalla. Omepratsoli (protonipumpuinhinnoittori) ja famotidiini (H₂-reseptorin antagonisti) nostavat tehokkaasti kissan mahalaukun pH:ta, ja näistä omepratsoli on merkittävästi tehokkaampi kuin famotidiini. Sen sijaan muiden mahansuojalääkkeiden tutkimus on niukkaa. Mahansuojalääkkeiden käyttöä tulee harkita tapauskohtaisesti ja välttää turhaa käyttöä mahdollisten haittavaikutusten takia.</p> <p>Ruokahalua stimuloivat lääkeaineet ovat tukena monen syömättömän kissan hoidossa. Eniten tutkimustietoa tässä käyttötarkoituksessa löytyy mirtatsapiinista, joka lisää tehokkaasti kissan ruokahalua. Sitä on tutkittu stressiperäisen syömättömyyden hoidossa ja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla. Akuutisti sairaalla kissalla tehtyjä ruokahalututkimuksia ei kuitenkaan ole. Lisäksi kliinisessä työssä on kokemusperäisesti käytetty ruokahalun stimulaatiossa syproheptadiinia ja bentsodiatsepiineja. Näiden tehosta ruokahalun stimulaatiossa ei ole tutkimustietoa.</p>		
Avainsanat – Nyckelord – Keywords kissa, oksennuksenesto, mahansuoja, ruokahalustimulantti, lääkehoito, farmakologia		
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited HELDA – Helsingin yliopiston digitaalinen arkisto		
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Johtaja: Outi Vainio Ohjaaja: Marja Raekallio		

SISÄLLYS

1 JOHDANTO.....	1
2 KIRJALLISUUSKATSAUS.....	2
2.1 Pahoinvointi ja oksentaminen.....	2
2.1.1 Oksentamisen fysiologia.....	3
2.1.2 Oksennuksenestolääkkeet.....	5
2.1.2.1 Maropitantti.....	6
2.1.2.2 Ondansetroni.....	9
2.1.2.3 Metoklopramidi.....	11
2.2 Mahasuolikanavan ärsytys.....	13
2.2.1 Mahalaukun eritystoiminnan fysiologia ja limakalvon suoja mekanismi.....	13
2.2.2 Mahahaavan synty.....	15
2.2.3 Mahalaukun limakalvoon vaikuttavat lääkeaineet.....	15
2.2.3.1 H ₂ -reseptorin antagonistit.....	16
2.2.3.2 Protonipumppuinhibiittorit.....	18
2.2.3.3 Antasidit.....	22
2.2.3.4 Limakalvoa suojaavat lääkeaineet: sukralfaatti.....	23
2.2.3.5 Synteettiset prostaglandiinit: misoprostoli.....	25
2.3 Ruokahalu ja syömättömyys.....	26
2.3.1 Ruokahalun fysiologia.....	27
2.3.2 Kissan ruokahalua stimuloivat lääkeaineet.....	29
2.3.2.1 Mirtatsapiini.....	29
2.3.2.2 Syproheptadiini.....	32
2.3.2.3 Bentsodiatsepiinit.....	33
3 POHDINTA.....	36
4 LÄHTEET.....	44

1 JOHDANTO

Oksenteleva ja syömätön kissa on yleinen potilas pieneläinvastaanotolla. Oireilun taustalla on useita mahdollisia sairaustiloja (Batchelor ym. 2013). Taustasyyt tulisi pyrkiä selvittämään ja korjaamaan. Oireenmukainen hoito on kuitenkin olennainen osa kissan kokonaisvaltaista hoitamista, sillä hoidon viivästymisestä voi seurata vakavia komplikaatioita. Esimerkiksi syömättömyys voi aiheuttaa kissalla nopeasti hengenvaarallisen maksan rasvoittumisen (Quimby ym. 2010, Ferguson ym. 2016).

Tämä kirjallisuuskatsaus käsittelee kissalla käytettäviä oksennuksenestolääkkeitä, mahansuojalääkkeitä ja ruokahalustimulantteja. Lisäksi se sisältää perustietoa oksentamisen, ruokahaluttomuuden, mahalaukun eritystoiminnan sekä mahahaavan synnyn fysiologiasta. Tieto pahoinvoinnin ja oksentamisen mekanismeista sekä vaikutuksesta ruokahaluun auttaa hoitamaan kissaa kokonaisvaltaisesti.

Työn tarkoituksena on koota yhteen tämänhetkinen tutkimustieto vastavalmistuneelle kliinistä työtä tekeväälle eläinlääkärille helposti luettavaksi tiivistelmäksi eri lääkitysvaihtoehdoista ja niiden farmakologiasta. Niiltä osin, kun kissalla tehtyjä alkuperäistutkimuksia ei löydy, aihe on käsitelty yleisemmällä tasolla oppikirjoihin ja katsausartikkeleihin perustuen. Ne aihepiirit, joista tutkimustietoa löytyy enemmän, on käsitelty syvällisemmin. Kirjallisuuskatsaus on rajattu Suomessa kliinisessä työssä yleisimmin käytettäviin lääkeaineisiin.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Pahoinvointi ja oksentaminen

Pahoinvointi on subjektiivinen ja epämiellyttävä kokemus, jonka seurauksena voi olla oksentaminen (Kenward ym. 2014). Pahoinvointi sekä oksentaminen liittyvät useaan eri sairauteen ja monien lääkitysten sivuvaikutuksiin (Kenward ym. 2014). Pahoinvoinnin on kipuaistimuksen tavoin tarkoitus suojata elimistöä (Kenward ym. 2014).

Oksentaminen on seurausta monimutkaisesta fysiologisesta prosessista, johon osallistuvat ruoansulatuskanava sekä hengitys- ja vatsalihakset (Batchelor ym. 2013). Oksentaessa mahalaukun sisältö ja joskus myös ohutsuolen alkuosan sisältö nousevat takaisin suuonteloon (Sjaastad ym. 2010). Aluksi sisäänhengitysilhakset supistuvat sisäänhengityksen aikana ja samalla henkitorven ja nenäonteloiden aukot sulkeutuvat (Sjaastad ym. 2010). Tämän jälkeen vatsalihakset supistuvat voimakkaasti, mikä johtaa suureen paineen nousuun vatsaontelossa ja mahalaukussa (Sjaastad ym. 2010). Mahalaukun ja ruokatorven välinen sulkijamekanismi aukeaa, jolloin mahalaukun sisältö työntyy ruokatorveen tai suuonteloon saakka (Sjaastad ym. 2010).

Akuutisti oksentelevan kissan yleisimmin raportoituja taustasyitä ovat sopimattoman ruoan syöminen, infektiiviset syyt sekä itsestään rajoittuva lyhytaikainen oksentelu ilman määritettyä taustasyytä (Batchelor ym. 2013). Oksentelua voi aiheuttaa myös vierasesineiden syöminen, mikä ei ole kuitenkaan kissalla yleistä (Batchelor ym. 2013). Yleisimmät taustasyyt kroonisesti oksentavalle kissalle ovat krooninen enteriitti (entiseltä nimeltään *inflammatory bowel disease* eli IBD), ruoka-aineherkkyydet, maksan sairaustilat, uremia ja kilpirauhasen liikatoiminta (Batchelor ym. 2013).

Pahoinvoinnille spesifistä ja mitattavaa biomarkkeria ei ole, joten eläimillä pahoinvointia tulkitaan eläimen näyttämien oireiden perusteella (Kenward ym. 2014). Oireita ovat esimerkiksi nieleskely, kuolaaminen, huulten nuoleminen ja levottomuus (Kenward ym. 2014). Objektiivinen arviointi eläinlääketieteessä on kuitenkin haastavaa, sillä käytösmuutosten arviointi perus-

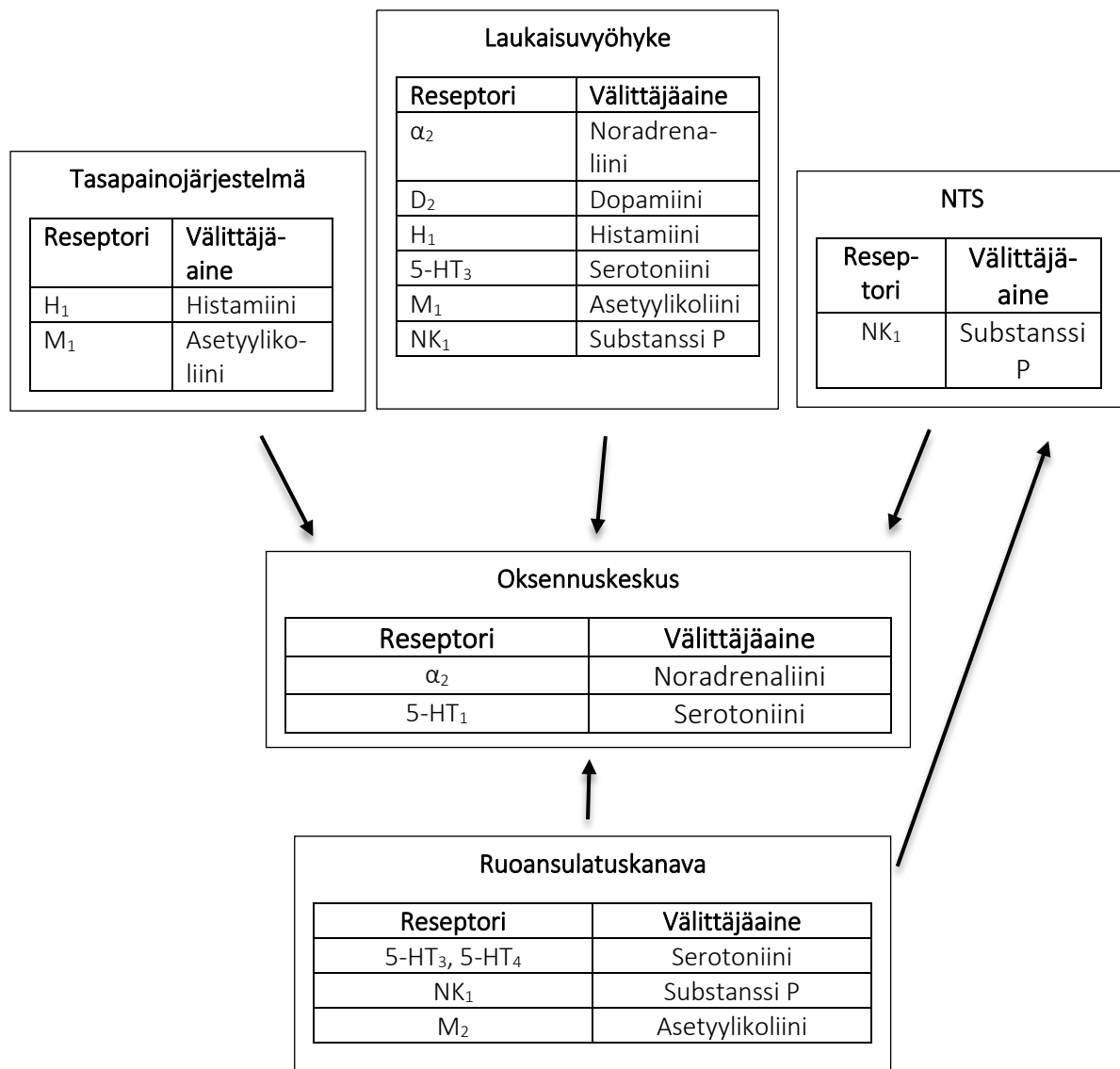
tuu vahvasti arvioijan omaan kokemukseen (Kenward ym. 2014). Arviointia on pyritty parantamaan kehittämällä käytösmuutoksiin perustuva pahoinvointimittari (*visual analogue scale* eli VAS) (Kenward ym. 2014).

2.1.1 Oksentamisen fysiologia

Oksennusreaktio syntyy keskushermostossa oksennuskeskuksessa, joka saa viestejä aivojen laukaisuvyöhykkeeltä (*chemoreceptor trigger zone* eli CRTZ), aivokuorelta, tasapainojärjestelmästä, *nucleus tractus solitarius* (NTS) -alueelta sekä afferenteilta hermosoluilta (Papich 2009, Washabau 2013b, Singh ym. 2016). Oksennuskeskus aktivoituu joko suoraan tai näiden alueiden kautta (Washabau 2013b). Aktivaatio voi tapahtua humoraalisesti tai neuraalisesti (Washabau 2013b). Toiselta nimeltään humoraalista reittiä kutsutaan sentraaliseksi reitiksi ja neuraalista reittiä perifeeriseksi reitiksi (Batchelor ym. 2013).

Humoraalisessa reitissä verenkierrossa kulkevat aineet aiheuttavat oksennuksen (Washabau 2013b, Kenward ym. 2014). Laukaisuvyöhyke on olennainen osa humoraalista reittiä (Washabau 2013b, Kenward ym. 2014). Se sijaitsee aivoissa veri-aivoesteen ulkopuolella, eli veri-aivoeste ei säätele laukaisuvyöhykkeelle virtaavan veren koostumusta (Batchelor 2013, Washabau 2013b). Laukaisuvyöhykkeellä on useita reseptoreja, joiden aktivaatio saa aikaan eri välittäjäaineiden vapautumisen (Washabau 2013b). Reseptorit voivat aktivoitua endogeenisesti tai eksogeenisesti (Washabau 2013b). Endogeenisiä aineita ovat esimerkiksi ureemiset toksiinit ja eksogeenisiä oksennusta indusoivat lääkeaineet (Washabau 2013b). Oksennuskeskus voi aktivoitua humoraalisesti myös suoraan tai aivokuoren ja tasapainojärjestelmän kautta (Washabau 2013b).

Neuraalisessa reitissä oksennuskeskus aktivoituu joko vagaalisesti tai muiden oksennusta indusoivien hermosolujen kautta (Washabau 2013b) joko ruoansulatuskanavasta tai muualta sisäelimistä (Batchelor ym. 2013). Niin voi käydä esimerkiksi matkapahoinvoinnissa, primäärisessä ruoansulatuskanavan sairaustilassa tai myrkytystilassa (Washabau 2013b). Perifeeriset ärsykkeet aktivoivat ensin afferentin neuraalisen reitin (Washabau 2013b). Sitten viesti kulkee joko NTS:n kautta tai suoraan oksennuskeskukseen (Washabau 2013b).



Kuva 1. Tärkeimmät oksennusta stimuloivat reseptorit, välittäjäaineet ja näiden anatominen sijainti. Nuolet kuvaavat afferentin hermosolun kuljettamaa viestiä oksennuskeskukseen (muokattu Washabau 2013b).

Eri oksennusreaktioon vaikuttavilla alueilla on lukuisia välittäjäaineita ja näiden reseptoreja (Washabau 2013b). Yleisesti tärkeimmät reseptorit ja niiden välittäjäaineet kliinisen farmakologian näkökulmasta on listattu kuvassa 1. Tärkeimpiä välittäjäaineita ovat dopamiini (D₂-dopaminergiset reseptorit), noradrenaliini (α₂-adrenergiset reseptorit), histamiini (H₁-reseptorit), serotoniini eli 5-hydroksitryptamiini (5-HT₃-, 5-HT₁-reseptorit), asetyylikoliini (muskariiniset M₁-reseptorit) sekä substanssi P (NK₁-neurokinergiset reseptorit) (Papich 2009). Valtaosa reseptoreista sijaitsee laukaisuvyöhykkeellä (Washabau 2013b). Ruoansulatuskanavan tärkeimpiä reseptoreja ovat 5-HT₃-reseptorit ja lisäksi siellä on NK₁-reseptoreja (Washabau 2013b).

NTS-alueella sijaitsee vielä NK₁-reseptoreja ja oksennuskeskuksessa α_2 -reseptoreja ja 5-HT₁-reseptoreja (Washabau 2013b).

Reseptorien ja välittäjäaineiden merkittävydessä on lajikohtaisia eroja (Papich 2009, Washabau 2013b). Esimerkiksi apomorfiini (D₂-dopamiini-reseptorin agonisti) on tehokas indusoimaan oksennuksen koiralla, mutta kissalla se ei toimi tähän tarkoitukseen hyvin (Papich 2009, Washabau 2013b). Sen sijaan kissalla laukaisuvyöhykkeeseen vaikuttava ksylatsiini (α_2 -adrenerginen agonisti) (Colby ym. 1981) on tehokkaampi oksennuksen indusoinnissa kuin koiralla (Papich 2009, Washabau 2013b). Ksylatsiini onkin kissalla tehokkain lääkeaine tässä tarkoituksessa (Hickman ym. 2008). Viskeraaliset ja vegaaliset afferentit 5-HT₃-reseptorit ovat tärkeämpiä koiralla kuin kissalla (Washabau 2013b). Histamiini on tehokas pahoinvointia ja oksentelua aiheuttava aine koiralla, mutta kissalla se ei indusoi oksennusta tehokkaasti (Papich 2009, Washabau 2013b). Kissalla M₁/M₂-antagonistit, kuten atropiini, sekä M₁-reseptorin antagonistit, kuten pirenziipiini, estävät matkapahoinvointia (Washabau 2013b). Solutoksiset lääkkeet saavat aikaan serotoniinin (5-hydroksitryptamiini eli 5-HT) (Papich 2009) vapautumisen ruoansulatuskanavan soluista, mikä aktivoi 5-HT₃-reseptorit kissalla laukaisuvyöhykkeellä ja koiralla afferentissa vegaalisessa hermosyöyssä (Washabau 2013b).

2.1.2 Oksennuksenestolääkkeet

Oksentavan kissan hoidon tulisi perustua taustasyyn hoitoon. Kuitenkin, oksentamiseen liittyvä pahoinvointi voi aiheuttaa ruokahaluttomuutta, painonlaskua, aversioita eli vastenmielisyyttä ruoka-aineisiin ja elimistön nestetasapainon häiriöitä (Batchelor ym. 2013). Tästä syystä oikeenmukainen hoito on tärkeää. Poikkeuksena ovat ruoansulatuskanavan tukostilat, jolloin oksennuksenestolääkkeet voivat olla kontraindikoituja (Batchelor ym. 2013).

Oksennuksenestolääkitys perustuu siihen, että lääkeaine sitoutuu joko yhteen tai useaan oksennusta välittävään reseptoriin ja estää oksennusta aiheuttavan välittäjäaineen vaikutusta (Papich 2009). Tämän hetkisen tutkimustiedon perusteella kissalla toimivimmat lääkeaineet oksennuksenestoon ovat NK₁-reseptorin antagonistit, kuten maropitantti, ja 5-HT₃-reseptorin antagonistit, kuten ondansetroni (Batchelor ym. 2013).

2.1.2.1 Maropitantti

Vaikutusmekanismi

Maropitantti on neurokiniini-1-reseptorin (NK₁) antagonististi ja estää siten substanssi P:n vaikutusta (Plumb 2018). Substanssi P on tärkeimpiä oksentamisen välittäjäaineita, mutta sillä on myös muita tehtäviä elimistössä (Plumb 2018). NK₁-reseptoreja sijaitsee muun muassa verenkierto- ja hengityselimistössä sekä keskushermostossa muuallakin kuin oksennusta säätelevillä alueilla (Papich 2009). Substanssi P stimuloi oksentamisen alkamista sekä humoraalisesti että neuraalisesti, sillä NK₁-reseptoreita on sekä laukaisuvyöhykkeellä, NTS-alueella että ruoansulatuskanavassa (Papich 2009).

Maropitantti vähensi merkitsevästi oksentelua deksmedetomidinilla ja morfiinilla rauhoitetuilla kissoilla sekä nahanalaisesti (SC) annoksella 1 mg/kg (Martin-Flores ym. 2016) että suun kautta (PO) annettuna annoksella 8 mg kissaa kohden (Martin-Flores ym. 2017). Pahoinvoinnin merkkejä (kuolaaminen ja huulten nuoleminen) esiintyi kuitenkin yhtä paljon maropitanttia saaneiden ryhmässä kuin verrokkiryhmässä (Martin-Flores ym. 2016, Martin-Flores ym. 2017).

Hickman ym. (2008) tutkimuksessa maropitantti (1 mg/kg SC) vähensi merkitsevästi oksennuskertoja ennen ksylatsiinilla indusoitua oksentamista. Laskimonsisäisesti annettuna maropitantti esti oksentamisen kokonaan. Suun kautta annettuna (1 mg/kg) 24 tuntia ennen ksylatsiini-injektiota maropitantti ehkäisi merkitsevästi oksennuskertojen määrää ja lisäksi vähensi pahoinvoinnin kliinisiä oireita visuaalisessa arvioinnissa (VAS) verrokkiryhmään nähden (Hickman ym. 2008).

Quimby ym. (2015) tutkivat maropitantin pitkäaikaiskäyttöä oksennuksenestossa 33:lla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla kissalla. Kissoille annettiin maropitanttia (4 mg kissaa kohden PO) tai plasebo-valmistetta kerran päivässä kahden viikon ajan. Maropitanttia saaneiden kissojen oksennuskertojen määrä oli merkitsevästi alhaisempi verrokkiryhmään nähden. Ruokahalussa tai yleisessä vireydessä ei havaittu eroja ryhmien välillä (Quimby ym. 2015).

Farmakokinetiikka kissalla

Antoreitti vaikuttaa maropitantin hyötyosuuteen. Valmisteyhteenvedon (Cerenia, Zoetis) mukaan nahanalaisessa injektiossa hyötyosuus on 91,3 %. Hickman ym. (2008) tutkimuksessa suun kautta annettuna (1 mg/kg) hyötyosuus kissalla oli 50 % (keskihajonta 28 %). Plasman huippupitoisuus saavutetaan nahanalaisessa injektiossa 19 minuutista (valmisteyhteenvedo, Cerenia, Zoetis) 0,5–2 tuntiin (Hickman ym. 2008) ja suun kautta annettuna (1 mg/kg) 2–3 tunnissa (Hickman ym. 2018). Maropitantti läpäisee veri-aivoesteen (Papich 2009).

Maropitantti metaboloidaan lähes kokonaan maksassa sytokromi-P450-entsyymien (CYP) välityksellä (Plumb 2018). Lisäksi pieni määrä erittyy munuaisten kautta muuttumattomana (Papich 2009). Maropitantti kertyy elimistöön pitkäaikaisessa käytössä sekä suun kautta että nahanalaisesti annettuna (valmisteyhteenvedo, Cerenia, Zoetis). Se sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin (valmisteyhteenvedo, Cerenia, Zoetis).

Nahanalaisen injektion jälkeen puoliintumisaika on 16,8 tuntia ja laskimonsisäisen injektion jälkeen 4,9 tuntia (valmisteyhteenvedo, Prevomax, Dechra Veterinary Products). Hickman ym. (2008) saivat laskimonsisäisessä annossa tätä selvästi pidemmän puoliintumisajan, 16,5 tuntia. Suun kautta annettuna puoliintumisaika oli keskimäärin 13,1 tuntia (Hickman ym. 2008). Vainkutuksen kestosta kissalla ei löydy tutkimustietoa, mutta koiralla se on vähintään 24 tuntia (Papich 2009).

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Maropitantti on yleisesti hyvin siedetty lääkeaine kissalla (Plumb 2018). Haittavaikutuksina on kuvattu vaisuutta, ruokahaluttomuutta ja kuolaamista (Plumb 2018). Yleisin haittavaikutus on kuitenkin injeksiokohdan kipu ja ärsytys nahanalaisen injektion jälkeen (Washabau 2013b, Plumb 2018).

Injektiokohdan kipua havaittiin sokkoutetussa tutkimuksessa, jossa arvioitiin visuaalisesti 66 kissan käyttäytymisen muutosta injektion jälkeen. 32 kissaa sai maropitanttia (1 mg/kg SC) ja 34 kissaa 0,9 % NaCl-liuosta. Maropitanttia saaneet kissat reagoivat pistokseen merkitsevästi enemmän verrokkiryhmään nähden (Martin-Flores ym. 2016). Hickman ym. (2008) tutkivat haittavaikutuksia 30 kissalla 15 päivän ajan nousevalla annoksella (0–5 mg/kg SC, 6 kissaa

kussakin ryhmässä). Yhdellä kissalla havaittiin kuolaamista (0,5 mg/kg) ensimmäisenä tutkimuspäivänä. Muita haittavaikutuksia ei havaittu kliinisessä yleistutkimuksessa, seerumin elinarvoissa, hematologiassa, hyytymistekijöissä tai virtsan tutkimuksessa. Tutkimusjakson päätteeksi kissat lopetettiin ja niille tehtiin ruumiinavaus, jossa ainoa merkitsevä löydös oli injektioalueen punaiset pistemäiset muutosalueet, joiden määrä kasvoi annoksen kasvaessa (Hickman ym. 2008). Quimby ym. (2015) eivät havainneet 33:lla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla kissalla kahden viikon päivittäisellä annoksella kliinisiä haittavaikutuksia, muutoksia hematologiassa tai seerumin elinarvoissa.

Yhteisvaikutukset

Maropitantin yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa ei löydy tutkimustietoa. Valmisteyhteenvedon (Cerenia, Zoetis) mukaan valmistetta ei tule käyttää yhtäaikaaisesti kalsiumkanavasalpaajien kanssa, koska maropitantti sitoutuu kalsiumkanaviin. Maropitantilla saattaa olla yhteisvaikutuksia kloramfenikolin, fenobarbitaalin, erytromysiinin, ketonatsolin, itrakonatsolin ja tulehduskipulääkkeiden kanssa, koska ne metaboloituvat CYP-entsyymien välityksellä ja sitoutuvat plasman proteiineihin (Plumb 2018).

Annos

Valmisteyhteenvedo (Cerenia, Zoetis) suosittelee kissalle annokseksi 1 mg/kg nahanalaisesti tai laskimonsisäisesti annettuna. Myös kirjallisuudessa suositellaan annosta 1 mg/kg (IV, SC, PO) kerran päivässä annettuna (Hickman ym. 2008, Plumb 2018). Koska maropitantti metaboloituu maksassa, tulee käyttöä välttää tai annos puolittaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (Plumb 2018). Valmisteyhteenvedon (Cerenia, Zoetis) mukaan tutkittu turvallinen hoitojakson enimmäispituus on koirilla viisi vuorokautta injektiovalmistetta käytettäessä ja 14 vuorokautta tablettivalmistetta käytettäessä. Kissalla valmistaja ei ole tutkinut pitkäaikaista käyttöä, vaan suosittelee hoitojakson enimmäispituudeksi viittä vuorokautta. Quimby ym. (2015) eivät kuitenkaan havainneet tutkimuksessaan haittavaikutuksia 15 päivän hoitojakson aikana. Lääkkeen kumuloitumisen vuoksi pitkissä hoitojaksoissa suositusta pienempi annos saattaa olla riittävä (valmisteyhteenvedo, Cerenia, Zoetis).

2.1.2.2 Ondansetroni

Vaikutusmekanismi

Ondansetroni estää serotoniinin aikaansaamaa oksentamista toimimalla 5-HT₃-reseptorin antagonistina (Papich 2009). 5-HT₃-reseptoreita on sekä perifeerisesti ruoansulatuskanavassa että sentraalisesti laukaisuvyöhykkeellä (Washabau 2013b, Plumb 2018). Ondansetronin vaikutusmekanismi on siis sekä neuraalinen että humoraalinen (Plumb 2018).

Santos ym. (2011) tutkivat ondansetronin tehoa deksmedetomidiniin aiheuttaman oksentelun ja pahoinvoinnin ehkäisyyn 89 kissalla. Kissat jaettiin kolmeen ryhmään: 31 kissaa sai ondansetronia (0,22 mg/kg) lihaksensisäisesti (IM) 30 minuuttia ennen rauhoitetta (deksmedetomidini 40 µg/kg ja buprenorfiini 20 µg/kg IM), 30 kissaa sai ondansetronia samassa ruiskussa rauhoitteen kanssa ja 28 kissaa toimi verrokkiryhmänä. Oksennuskertojen ja pahoinvoinnin oireiden (kuolaaminen ja huulten nuoleminen) määrä väheni merkitsevästi ryhmällä, joka oli saanut ondansetronia samanaikaisesti rauhoitteen kanssa (33 % oksensi rauhoitteen annon jälkeen). Sen sijaan oksennusten määrä ei vähentynyt ryhmällä, joka sai ondansetronia 30 minuuttia ennen rauhoiteinjektiota, vaan tässä ryhmässä 67 % kissoista oksensi. Verrokkiryhmässä oksentavien kissojen määrä oli 78 % (Santos ym. 2011).

Farmakokinetiikka kissalla

Quimby ym. (2013) tutkivat ondansetronin farmakokinetiikkaa kuudella terveellä kissalla sekä suun kautta (0,43 mg/kg), nahanalaisesti (0,4 mg/kg) että laskimonsisäisesti (0,4 mg/kg) annettuna. Suun kautta annettuna ondansetronin hyötyosuus oli 32 % ja nahanalaisesti annettuna 75 %. Plasman huippupitoisuus saavutettiin suun kautta annettuna 0,5–1 tunnissa ja nahanalaisesti 0,25–0,5 tunnissa. Puoliintumisajat olivat suun kautta annettuna 0,9–1,6 tuntia, nahanalaisesti 2,6–3,8 tuntia ja laskimonsisäisesti 1,4–3,0 tuntia. Koska nahanalaisesti annettuna hyötyosuus on merkitsevästi suun kautta annettua parempi, ja koska sen puoliintumisaika on muihin annosreitteihin verrattuna pidempi, voidaan nahanalaisesti annettuna saavuttaa pitkäkestoisempi pahoinvointia ja oksentelua lievittävä vaikutus (Quimby ym. 2013). Ondansetronin metaboliareittejä ei ole tutkittu kissalla, mutta ihmisellä ja rotalla se metaboloidaan maksassa (95 %) ja alle 5 % eritetään muuttumattomana munuaisten kautta (Roila & Del Favero 1995).

Fitzpatrick ym. (2015) tutkivat ondansetronin siirtymistä verenkiertoon ja puhdistumaa nahanalaisesti annettuna (2 mg kissaa kohden, 0,27–1,05 mg/kg) terveillä geriatriksilla kissoilla (keski-ikä 11,5 vuotta), kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla (keski-ikä 14 vuotta) ja maksan vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla (keski-ikä 10,2 vuotta). Aika-pitoisuuskuvaajan alainen pinta-ala oli munuais- ja maksasairailla kissoilla merkitsevästi korkeampi verrattuna terveisiin kissoihin. Plasman proteiineihin sitoutuminen oli sekä terveillä että maksasairailla kissoilla samaa luokkaa, 79,1–96,5 %. Puhdistuma oli merkitsevästi matalampi maksan vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla verrattuna terveisiin ja munuaisten vajaatoimintaa sairastaviin kissoihin (Fitzpatrick ym. 2015).

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Santos ym. (2011) eivät havainneet haittavaikutuksia 89 kissan tutkimuksessa kerta-annoksen (0,22 mg/kg IM) seurauksena. Ihmisillä ondansetroni on aiheuttanut keskushermostoperäisiä sivuoireita, kuten huimausta (Trepanier 2010). Paremman tutkimustiedon puutteessa ondansetronin käyttöä voi olla syytä välttää kissalla, joka oksentaa vestibulaarisairauden johdosta (Trepanier 2010).

Yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksista kissalla ei löydy tutkimustietoa. Ihmisillä ondansetronin käyttö yhdessä apomorfiinin kanssa on kontraindikoitua, koska tästä voi seurata vakava hypotensio ja tajunnan tason lasku (Plumb 2018). Lisäksi ihmisillä on raportoitu serotoniinisyndroomaa, kun ondansetronia on käytetty yhdessä serotonergisten lääkeaineiden (klomipramiini, fluoksetiini, tratsodoni) kanssa (Plumb 2018). Serotoniinisyndrooma aiheuttaa ihmisillä muun muassa vapinaa, lihasjäykkyyttä, sydämen lyöntitiheyden ja hengitystiheyden nousua sekä mentaalista kiihtymistä (Ferguson ym. 2016).

Annos

Kissan optimiannosta ei ole määritetty, mutta annossuosituksot vaihtelevat 0,1–1,0 mg/kg 6–12 tunnin välein annettuna (Plumb 2018). Quimby ym. (2013) suosittelivat annosta 0,5 mg/kg (PO/SC/IV) kahdeksan tunnin välein annettuna. Maksan vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla

hidastuneen puhdistuman takia annosväliksi saattaa kuitenkin riittää 12 tuntia (Fitzpatrick ym. 2015). Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville annosta tulee säätää selvästi pienemmäksi sairauden asteen mukaan siten, että loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla kissalla annos on 0,025-0,05 mg/kg (Plumb 2018).

2.1.2.3 Metoklopramidi

Vaikutusmekanismi

Metoklopramidi ehkäisee oksentamista toimimalla matalilla annoksilla D₂-antagonistina ja korkeammilla annoksilla myös 5-HT₃-antagonistina (Papich 2009, Little 2012). Nämä sijaitsevat keskushermoston laukaisuvyöhykkeellä (Michel 2001). Lisäksi se toimii 5-HT₄-agonistina perifeerisesti lisäten mahalaukun ja ohutsuolen alkuosan liikettä (Papich 2009, Little 2012) vaikuttamalla ruoansulatuskanavan sileään lihakseen (Washabau 2013b). Kissalla sentraalinen vaikutus on heikompi verrattuna useisiin muihin lajeihin (Michel 2001). Mahalaukun nopeampi tyhjeneminen voi kuitenkin joissain tapauksissa helpottaa kissan pahoinvointia (Trepanier 2010).

Metoklopramidi ei ole tehokas estämään dopamiinin indusoimaa oksentamista kissalla (Jovanovic-Micic ym. 1995). Jovanovic-Micic ym. (1995) injisoivat kissojen aivoihin dopamiinia, jonka aikaansaama oksentaminen kumoutui α_1/α_2 -antagonistilla (tolatsoliini) mutta ei metoklopramidilla.

Kolahian & Jarolmasjed (2010) tutkivat kahdeksalla kissalla metoklopramidin vaikutusta oksennuksen ehkäisyyn ksylatsiini-rauhoituksen yhteydessä. Kissat rauhoitettiin kerran viikossa ksylatsiinilla, ja tämän yhteydessä annettiin nousevalla annoksella (0,2, 0,4, 0,6, 0,8 ja 1,0 mg/kg) metoklopramidia. Millään metoklopramidi-annoksella ksylatsiinin ja ensimmäisen oksennuksen välinen aika ei merkitsevästi muuttunut. Kuitenkin kaikilla annetuilla annoksilla oksennusten määrä 30 minuutin sisällä injektioista väheni merkitsevästi verrattuna ensimmäisen viikon keittosuolaliuos-injektioon (Kolahian & Jarolmasjed 2010).

Farmakokinetiikka kissalla

Metoklopramidin farmakokinetiikan tutkimus kissalla on niukkaa. Koiralla hyötyosuus suun kautta annettuna on 50 % ja puoliintumisaika vaihtelee 100–190 minuutin välillä (Papich 2009). Valmisteyhteenvedon (Metomotyl, Le Vet Beheer B. V) mukaan kissalla nahanalaisen injektion jälkeen huippupitoisuus saavutetaan 15–30 minuutin kuluessa. Metoklopramidi läpäisee veri-aivoesteen ja se metaboloidaan maksassa (valmisteyhteenvedo, Metomotyl, Le Vet Beheer B. V). Puoliintumisaikaa ei ole tutkittu kissalla, mutta valmisteyhteenvedon (Metomotyl, Le Vet Beheer B. V) mukaan lääkeaine metaboloituu ja poistuu elimistöstä nopeasti.

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Kissalla on raportoitu korkealla annoksella ekstrapyramidaalioireita, eli kiihtymystä, käyttös-
muutoksia, ataksiaa ja vapinaa (valmisteyhteenvedo, Metomotyl, Le Vet Beheer B. V). Valmis-
teyhteenvedon mukaan nämä ovat kuitenkin hyvin harvinaisia ja liittyvät yliannostukseen. Sen
sijaan valmisteyhteenvedo listaa haittavaikutuksiksi uneliaisuuden ja ripulin. Ruoansulatuska-
navan motiliteetin lisääntyminen voi aiheuttaa yleisesti epämukavuutta (Papich 2009). Me-
toklopramidilla on lisäksi hetkellisiä endokriinisiä vaikutuksia, joiden seurauksena prolaktiinin
tuotto elimistössä saattaa lisääntyä (Papich 2009).

Vasta-aiheena metoklopramidin käytölle on ruoansulatuskanavan tukos (Papich 2009, Trepa-
nier 2010, Little 2012) sekä ruoansulatuskanavan verenvuoto (valmisteyhteenvedo, Metomotyl,
Le Vet Beheer B. V). Lisäksi valmisteyhteenvedo kehottaa välttämään lääkkeen käyttöä eläi-
millä, joilla on kohtauksia tai päähän kohdistunut vamma.

Yhteisvaikutukset

Metoklopramidin yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa ei löydy tutkimustietoa kis-
salla. Yhteiskäytöllä fenotiatsiinien kanssa voi olla suurentunut riski ekstrapyramidaalioireiden
esiintymiselle (Little 2012). Valmisteyhteenvedo (Metomotyl, Le Vet Beheer B. V) kehottaa
välttämään yhtäaikaista käyttöä antikolinergisesti vaikuttavien lääkeaineiden (esimerkiksi atro-
piini) kanssa, sekä pienentämään annosta, jos valmistetta käytetään yhdessä keskushermostoa
lamaavien lääkkeiden kanssa.

Annos

Valmisteyhteenveto (Metomotyl, Le Vet Beheer B. V) suosittelee kissalle annosta 0,25–0,5 mg/kg kahdesti päivässä tai 0,17–0,33 mg/kg kolmesti päivässä annettuna joko nahanalaisesti tai lihaksensisäisesti. Kirjallisuudessa suositukset vaihtelevat välillä 0,2–0,4 mg/kg antoreitistä riippumatta kolmesti päivässä annettuna (Michel 2001, Little 2012). Trepanier ym. (2012) suosittelevat lääkitystiheydeksi neljää kertaa vuorokaudessa.

Annosta tulee pienentää, jos potilaalla on atsotemia (Little 2012). Valmisteyhteenveto (Metomotyl, Le Vet Beheer B. V) suosittelee annoksen pienentämistä, jos kissa sairastaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa, suurentuneen haittavaikutusriskin vuoksi.

2.2 Mahasuolikanavan ärsytys

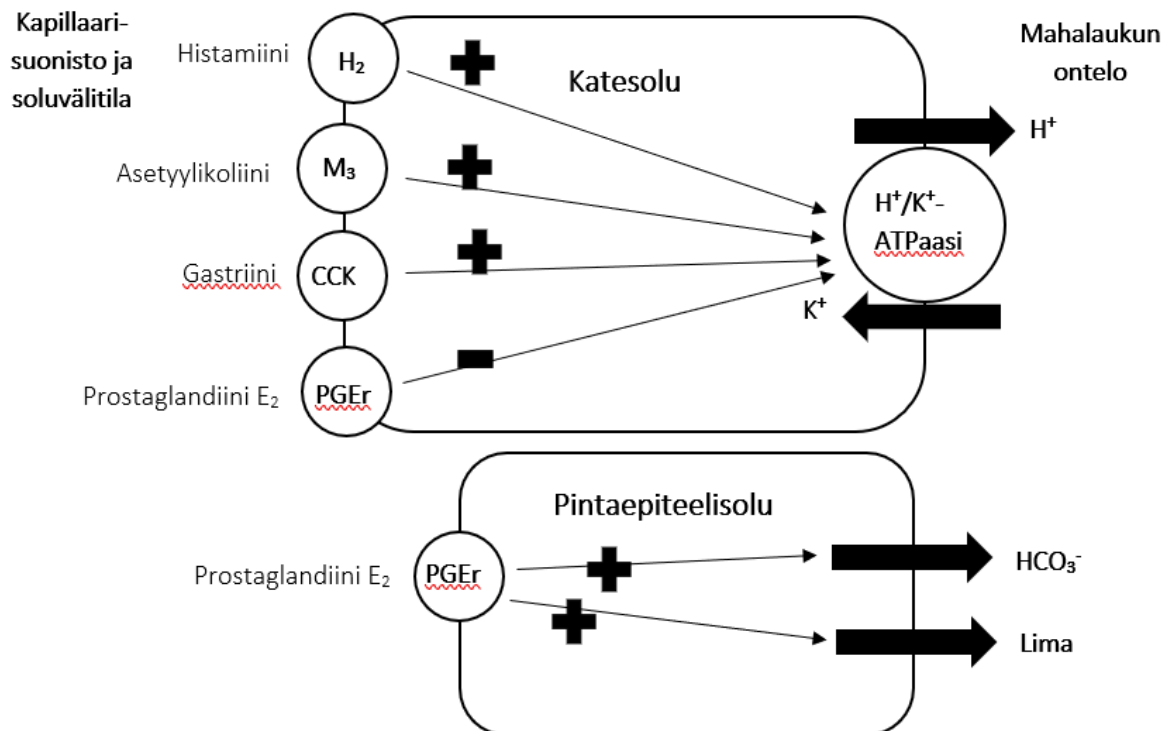
2.2.1 Mahalaukun eritystoiminnan fysiologia ja limakalvon suojaaminen

Mahalaukun seinämä koostuu epiteelisoluista, jotka muodostavat rauhasia (Sjaastad ym. 2010). Rauhaset luokitellaan sijaintinsa ja ominaisuuksiensa mukaan mahansuun, mahanpohjukan ja mahanportin rauhasiin (Färkkilä 2018). Rauhaset koostuvat eri solutyypeistä: pintaepiteelisolut tuottavat paksua limaa ja bikarbonaattia, limaa tuottavat solut erittävät mahalaukun limakerrosta muodostavaa glykoproteiinia, parietaali- eli katesolut erittävät suolahappoa ja sisäistä tekijää, pääsolut pepsinogeeniä, G-solut gastriiniä ja enterokromafiinisolut histamiinia (Washabau 2013a, Färkkilä 2018).

Suolahapon (HCl) erityös mahalaukun sisälle tapahtuu katesoluissa (kuva 2, Washabau 2013a, Färkkilä 2018). Asetylikoliini, gastriini ja histamiini ovat merkittävimpiä mahahapon erityksen säätelijöitä (Sjaastad ym. 2010). Asetylikoliini aktivoi neuraalisen reitin sitoutumalla katesolun muskariinireseptoriin (M_3), mistä seuraa katesolun H^+/K^+ -ATPaasin eli protonipumpun aktivaatio (Washabau 2013a). Gastriini sitoutuu katesolun kolekystokiniinireseptoriin (CCK), mikä lisää vetyionin (H^+) eritystä mahalaukkuun (Washabau 2013a). Histamiini sitoutuu katesolujen H_2 -reseptoreihin, mikä aktivoi tapahtumasarjan, josta seuraa lopulta protonipumpun

aktivaatio (Washabau 2013a). Protonipumppu siirtää mahalaukuun H^+ -ioneja, jotka yhdistyvät siellä kloridi-ionin kanssa muodostaen suolahappoa (Sjaastad ym. 2010). Suolahapolla on monta tärkeää tehtävää. Sen ansiosta pepsinogeeni-entsyymi voi muuttua aktiiviseksi pepsiniksi, mikä mahdollistaa proteiinien pilkkomisen mahalaukussa (Sjaastad ym. 2010). Lisäksi suolahappo hajottaa ruokaa pienemmiksi paloiksi ja tappaa mikro-organismeja, jotka tulevat mahaan ruoan mukana (Sjaastad ym. 2010). Kissan mahalaukun pH kuuden kissan tutkimuksessa oli $2,3 \pm 0,4$ (Parkison ym. 2015).

Mahalaukku tarvitsee suoja mekanismeja, jottei happamuus vahingoita sen omaa epiteeliä (Sjaastad ym. 2010). Limakerros on tärkein suojaava tekijä (Mansfield & Abraham 2013). Lisäksi pintaepiteelisolujen erittämä bikarbonaatti neutraloi vetyioneja (Mansfield & Abraham 2013). Tämä mahdollistaa sen, että epiteelin pinta pysyy neutraalina, vaikka mahalaukun sisäisen pH onkin selvästi matalampi (Färkkilä 2018). Prostaglandiini E_2 lisää suolahapon eritystä sitoutumalla pintaepiteelisolun prostaglandiinireseptoriin (PGEr) (Färkkilä 2018). Lisäksi suolahappo ja vagushermo lisäävät neutraloivan bikarbonaatin eritystä (Färkkilä 2018). Erityksen määrä riippuu myös limakalvoon tulevasta verenkierrosta (Mansfield & Abraham 2013).



Kuva 2. Mahalaukun eritystoiminnan fysiologia (mukailtu Sjaastad ym. 2010, Washabau 2013a)

2.2.2 Mahahaavan synty

Kun jokin mahalaukun limakalvon suojausmekanismeista pettää, hapan ja proteiineja hajottava ympäristö voi johtaa mahahaavan kehittymiseen (Parkinson ym. 2015). Mahahaava on määritelmältään mahalaukun seinämän vaurio, joka ulottuu limakalvon läpi syvempiin kerroksiin (limakalvonalaiskerros eli *submucosa* tai lihaskerros eli *muscularis*) (Mansfield & Abraham 2013). Jos seinämän vaurio ulottuu limakalvokerrokseen, mutta ei sen syvemmälle, puhutaan eroosiosta (Mansfield & Abraham 2013).

Yleisimmät patofysiologiset tekijät mahahaavan kehittymiselle ovat alentunut limakalvon verenkierto ja epiteelisolujen tiukkojen sidosten puute inflammaation tai neoplasian johdosta (Mansfield & Abraham 2013). Mahahaavalle altistavia sairaustiloja ovat kasvainsairaudet, krooninen enteriitti, liikahappoisuus systeemisen mastosytoosin tai gastrinooman takia, munuaisten vajaatoiminta, hypovolemia, infektiiviset tekijät ja toksikoosi (Liptak ym. 2002). Lisäksi tulehduskipulääkkeiden käyttö lisää mahahaavan syntymisen riskiä inhiboimalla rakenteellisia syklo-oksigenaasientsyymejä (COX-1 ja COX-2), joiden tehtävänä on tuottaa prostaglandiinia ja siten lisätä bikarbonaatin tuottoa ja suojata mahan limakalvoa (Mansfield & Abraham 2013). Mahahaavaa on raportoitu useammin koiralla kuin kissalla (Mansfield & Abraham 2013).

2.2.3 Mahanlaukun limakalvoon vaikuttavat lääkeaineet

Mahansuojalääkkeet ovat yleisesti empiirisesti käytettyjä lääkkeitä kissalla (Sutalo ym. 2015). Mahansuojalääkkeiden käytöstä koirilla löytyy tutkimusta, mutta kissoilla tietoa kliinisestä tehosta löytyy selvästi vähemmän (Sutalo ym. 2015). Mahdollisuus tarkkaan ja noninvasiiviseen mahalaukun sisäisen pH:n mittaamiseen on lisännyt ymmärrystä happosalpaajien vaikutuksesta ja annoksista (Marks ym. 2018). Valitettavasti kokeelliset mallit spontaaneissa sairauksissa kissalla ja koiralla ovat vähäisiä, ja suurin osa tutkimuksista arvioi tehokkuutta terveillä eläimillä (Marks ym. 2018).

Mahahaavapotilaan kohdalla tavoitteena on hoitaa alla oleva sairausprosessi (Mansfield & Abraham 2013). Suolahapon eritystä vähentävät lääkeaineet ovat olennainen osa mahahaavan lääkahoitoa (Liptak ym. 2002), mutta tutkimustietoa optimaalisesta pH-arvosta mahahaavan paranemisen kannalta kissalla ei ole. Lisäksi oksennuksenestolääkkeet voivat olla välttämättömiä

hoidon alussa ja viskeraalisen kivun lievitys kuuluu olennaisena osana hoitoon (Mansfield & Abraham 2013). Hoitojakson ruokavalion tulee olla laadukas ja korkeaproteiininen (Mansfield & Abraham 2013). Lisäksi mahdollinen dehydraatio tai hypovolemia tulee korjata (Mansfield & Abraham 2013).

2.2.3.1 H₂-reseptorin antagonistit

H₂-reseptorin antagonisteihin kuuluvat esimerkiksi simetidiini, ranitidiini ja famotidiini. Niitä käytetään liihakappoisuuden hoitoon (Trepanier 2010). Käyttö oksentavalla kissalla ei välttämättä ole perusteltua, sillä liihakappoisuus on vain harvoin oksentamisen taustasyynä kissalla, ja H₂-reseptorin antagonistit eivät vähennä oksentamista (Trepanier 2010). Sen sijaan niillä voidaan hoitaa esimerkiksi munuaisten vajaatoiminnasta seuraavaa korkeiden gastriinipitoisuuksien aiheuttamaa liihakappoisuutta (Trepanier 2010). H₂-reseptorin antagonistit voivat olla osa vakavan tai pitkäkestoisen oksentamisen hoitoa, jos epäillään sekundaarista refluksia tai esofagiittia (Trepanier 2010). Kliininen näyttö H₂-reseptorin antagonistien käytöstä on kuitenkin niukkaa (Marks ym. 2018).

Vaikutusmekanismi

H₂-reseptorin antagonistit estävät hapon eritystä kiinnittymällä katesolujen H₂-reseptoreihin (Papich 2009, Marks ym. 2018).

Parkinson ym. (2015) tutkivat suun kautta annetun famotidiinin vaikutusta mahalaukun happamuuteen kuudella terveellä kissalla. Famotidiinin vaikutus oli merkitsevästi parempi plaseboon verrattuna mutta huonompi kuin omepratsolilla (Parkinson ym. 2015). Famotidiini on vaikutukseltaan tehokkaampi kuin ranitidiini kissalla (Coruzzi ym. 1986).

Golly ym. (2018) tutkivat famotidiinin vaikutusta mahalaukun pH-arvoon 14 vuorokauden ajan (0,5–1,24 mg/kg PO). Tutkimuksessa oli 16 tervettä kissaa, joista puolet sai famotidiinia kahdesti päivässä päivittäin (ryhmä 1) ja puolet joka toinen päivä (ryhmä 2). Kissojen mahan pH:ta mitattiin kapselilla (Bravo, Medtronic plc) tutkimusjakson alussa ja lopussa. Ensimmäisen päivän pH-arvoissa ei ollut eroa ryhmien välillä, mutta päivän 13 mittauksessa ryhmän 1 pH oli merkitsevästi matalampi kuin päivän 1 mittauksessa. Ryhmässä 2 ei ollut vastaavaa vaikutusta.

Vaikutuksen heikkeneminen ryhmässä 1 oli havaittavissa jo päivänä 3. Jatkuva päivittäinen anto siis aiheutti toleranssin kehittymistä (Golly ym. 2018).

Farmakokinetiikka kissalla

H₂-reseptorin antagonistien farmakokinetiikasta kissoilla ei löydy tutkimustietoa. Koirilla eliminaatio tapahtuu munuaisten ja maksan kautta (Marks ym. 2018).

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

H₂-reseptorin antagonisteja on yleisesti pidetty melko turvallisina lääkeaineina (Papich 2009). Tutkimus kissalla on kuitenkin niukkaa. Golly ym. (2018) eivät havainneet 14 vuorokauden famotidiini-hoitojakson aikana muutoksia kissojen aktiivisuudessa tai käytöksessä.

Ranitidiini voi aiheuttaa kissalla laskimonsisäisesti annettuna ohimenevää verenpaineen laskua (Trepanier 2010). Famotidiinin laskimonsisäiseen antoon on kokemukseräisesti liitetty hemolyttisen anemian synnyn riski (Papich 2009). De Brito Galvaon & Trepanierin (2008) retrospektiivinen tutkimus piti sisällään 142 sairaalassa hoidettua kissaa, joista osa oli saanut famotidiinia (IV ja SC) ja loput toimivat verrokkiryhmänä. Tutkimuksessa ei havaittu merkitsevää eroa hematokriitin keskimääräisessä muutoksessa kissojen välillä, eikä yhdelläkään famotidiinia saaneella kissalla havaittu klinisiä haittavaikutuksia tai hemolyysiä (De Brito Galvao & Trepanier 2008).

Ihmisillä on todettu lääkkeen äkillisen lopettamisen seurauksena mahahapon ylieritystä johtuen lääkeaineen taipumuksesta kehittää toleranssia (Marks ym. 2018). Golly ym. (2018) eivät kuitenkaan havainneet kissoilla mahahapon ylieritystä 14 vuorokauden hoitojakson jälkeisen äkillisen lopettamisen jälkeen.

Yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksista muiden lääkeaineiden kanssa ei löydy tutkimustietoa. Koska simetidiini inhiboi CYP-entsyymiä ja täten vaikuttaa muiden lääkeaineiden puhdistumaan elimistössä, ovat yhteisvaikutukset mahdollisia (Papich 2009). Muilla H₂-reseptorin antagonisteilla ei ole todettu

vastaavaa vaikutusta (Papich 2009). Yhteiskäytöstä protonipumppuinhibiittorien kanssa ei ole hyötyä, vaan se voi heikentää protonipumppuinhibiittorien toimintaa (Marks ym. 2018).

Annos

Famotidiinille suositellaan annosta 0,5–1 mg/kg (IV, PO ja SC) 1–2 kertaa päivässä (Papich 2009, Trepanier 2010). Marks ym. (2018) suosittelevat annosväliksi kahta kertaa päivässä. Rannitidiinin annokseksi on esitetty 2,5 mg/kg (IV) kahdesti päivässä tai 3,5 mg/kg (PO) kahdesti päivässä (Trepanier 2010).

2.2.3.2 Protonipumppuinhibiittorit

Protonipumppuinhibiittoreihin kuuluvat omepratsoli ja esomepratsoli (Papich 2010). Kaikki ihmisten valmisteet eivät sovi kissalle. Esimerkiksi suspensiovalmisteessa lääkeaineen pitoisuus voi olla matala ja valmiste voi olla makeutettu ksylitolilla, eikä maku välttämättä ole kissalle mieleinen (Parkinson ym. 2015). Tabletit ovat enterotabletteja, eli niiden päällä on suojaava kerros, joka estää ennenaikaisen vapautumisen mahalaukussa (Parkinson ym. 2015). Enterotabletin jakaminen voi siis vaikuttaa lääkeaineen farmokokinetiikkaan.

Vaikutusmekanismi

Protonipumppuinhibiittorit ovat heikkoja emäksiä fysiologisessa pH:ssa verenkierrossa (Marks ym. 2018). Katesoluun päästessään ne muodostavat sidoksen protonipumpun kanssa, mikä inaktivoi protonipumpun (Papich 2009, Parkinson ym. 2015, Marks ym. 2018). Haponeritys jatkuu vasta, kun uusi protonipumppu on syntetisoitu, mistä seuraa vaikutuksen pitkä kesto lääkinnän jälkeen (Färkkilä 2018, Marks ym. 2018). Lääkkeen vaikutus on maksimaalinen päivinä 2–4 ihmisillä (Marks ym. 2018). Ensimmäisenä antokertana mahahapon erityis inhiiboituu vain 30 % maksimimäärästä, koska protonipumppuinhibiittorit eivät sitoudu protonipumppuihin heti täydellisesti (Marks ym. 2018).

Garcia ym. (2017) tutkivat refluksin esiintyvyyttä ja omepratsolin vaikutusta mahalaukun ja ruokatorven pH:seen 23 terveellä kissalla anestesian aikana. Kissat jaettiin kahteen ryhmään, joista 10 sai kaksi annosta omepratsolia (1,45–2,20 mg/kg PO, 18–24 tuntia ja 4 tuntia ennen

anestesian induktiota) ja 13 sai plasebovalmistetta. Omepratsolia saaneiden kissojen mahalaukun pH (keskimäärin 7,2) ja ruokatorven pH (keskimäärin 6,8) olivat merkitsevästi korkeammat verrokkiryhmään verrattuna. Verrokkiryhmällä mahalaukun pH oli keskimäärin 2,8 ja ruokatorven pH 5,3. Refluksin esiintyvyydessä ryhmien välillä ei ollut merkitsevää eroa (Garcia ym. 2017).

Protonipumppuinhibiittorit ovat merkitsevästi tehokkaampia mahalaukun pH:n nostamisessa kuin H₂-reseptorin inhibiittorit (Marks ym. 2018). Parkinson ym. (2015) tutkivat halkaistun omepratsoli-enterotabletin, omepratsolitahnan (hevoselle rekisteröidystä Gastrogard-tahnasta uudelleen formuloitu valmiste) ja famotidiinin vaikutusta mahalaukun happamuuteen suun kautta annettuna kuudella terveellä kissalla. Kissat saivat satunnaisessa järjestyksessä kutakin lääkitystä (0,88–1,26 mg/kg, annokset pidettiin samana kullakin lääkkeellä samalla kissalla) ja lisäksi plasebovalmisteen seitsemän päivän ajan kahdesti päivässä. Lääkitysten välissä pidettiin vähintään kymmenen päivän tauko. Kunkin lääkitysjakson 4. päivänä kissojen mahalaukkuihin asetettiin yleisanestesiassa pH:ta mittaava kapseli (Bravo, Medtronic plc), jonka tuloksia seurattiin 96 tuntia asettamisesta. Molemmat omepratsoli-valmisteet nostivat merkitsevästi mahalaukun pH:ta verrattuna famotidiiniin ja verrokkiin (Parkinson ym. 2015). Puolitettu enterotabletti toimi lähes yhtä hyvin happojen ehkäisyssä kuin pastamainen omepratsoli-valmiste (Parkinson ym. 2015).

Sutalo ym. (2015) tutkivat suun kautta annetun omepratsolin vaikutusta mahalaukun pH:seen. Tutkimuksessa kissat saivat satunnaisessa järjestyksessä viikon ajan joko plasebolääkettä, ranitidiinia (1,5–2,3 mg/kg) kahdesti päivässä tai omepratsolia (1,1–1,3 mg/kg) kerran päivässä tai kahdesti päivässä. Lääkitysten välissä pidettiin keskimäärin 12 päivän tauko. Kunkin lääkitysjakson 4. päivänä kissojen mahalaukkuihin asetettiin yleisanestesiassa pH:ta mittaava kapseli (Bravo, Medtronic plc), jonka tuloksia seurattiin 96 tuntia asettamisesta. Kahdesti päivässä annettu omepratsoli oli merkitsevästi tehokkaampi mahan pH:n nostamisessa muihin ryhmiin nähden. Omepratsolin vaikutuksessa (1,3 mg/kg PO BID) huomattiin kuitenkin vaihtelua. Kahdeksasta kissasta yhdellä mahahapon erityös estyi lähes täydellisesti, kun taas yhdellä vaikutus oli heikko. Vastaavaa vaihtelua on kuvattu myös ihmisillä, joilla tätä on selitetty geneettisillä eroilla CYP-entsyymeissä (Sutalo ym. 2015).

Edellä mainituissa tutkimuksissa kissat olivat terveitä. Sen sijaan tutkimusta kissoista, joilla on mahahapon erityykseen liittyvä sairaus, ei löydy. Yksi tapausselostus löytyy gastrinoomaa (gastriinia erittävä kasvaintyyppi) sairastavasta kissasta, jossa mahalaukun pH:ta tutkittiin pH-kapselilla (Bravo, Medtronic plc) 48 tuntia (Lane ym. 2016). Kissa sai aluksi protonipumppuinhiihtori pantopratsolia (1 mg/kg IV BID) ja 15 tunnin jälkeen kissan ruvettua syömään lääke vaihdettiin omepratsoliin (1 mg/kg PO BID). Ensimmäisenä päivänä lääkityksen aloituksesta mahan pH pysyi 3,0:n yläpuolella 89 % ajasta ja seuraavana päivänä 5,0:n yläpuolella 85 % ajasta (Lane ym. 2016).

Farmakokinetiikka kissalla

Tutkimustieto protonipumppuinhiihtorien farmakokinetiikasta kissalla on niukkaa ja puutteellista. Parkinson ym. (2015) kuuden kissan tutkimuksessa plasman huippupitoisuus saavutettiin kahdessa tunnissa puolitetulla omepratsoli-enterotabletilla (0,88–1,26 mg/kg PO) ja 0,5 tunnissa omepratsolitahnalla. Eliminaation puoliintumisaika oli 0,83–0,9 tuntia. Ihmisillä metabolia tapahtuu CYP-entsyymien välityksellä, kissalla tai koiralla tätä ei ole tutkittu (Marks ym. 2018).

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Protonipumppuinhiihtorien haittavaikutuksia kissalla on tutkittu vain niukasti. Parkinson ym. (2015) kuuden kissan tutkimuksessa havaittiin hieman enemmän ruokahaluttomuutta omepratsoli-lääkitysjakson aikana verrattuna samoihin kissoihin famotidiinijakson ja plasebojakson aikana. Koirilla yleisin haittavaikutus on ripuli, mutta kissalla tätä ei ole raportoitu (Marks ym. 2018). Garcia ym. (2017) eivät todenneet tutkimuksessaan ripulia omepratsolia saaneiden kissojen ryhmässä.

Yleisesti tiedetään, että protonipumppuinhiihtorit voivat estää mahahapon erityksen täysin (Papich 2009). Alentuneesta mahahappojen tuotannosta voi seurata bakteerien liikakasvu mahalaukussa ja suolistossa (Papich 2009). Se voi aiheuttaa riskin aspiraatiopneumoniaan, jos eläin aspiroi mahansisältöä (Papich 2009). Tämä tulee ottaa huomioon erityisesti potilailla, jotka ovat alttiita regurgitaatiolle, kuten megaesofagus-potilaat (Papich 2009). Lisäksi bakteerien liikakasvu voi lisätä ohutsuolen haavauman riskiä, jos protonipumppuinhiihtoria käytetään yhdessä limakalvoa vaurioittavien lääkeaineiden kanssa (Marks ym. 2018).

Krooninen käyttö voi lisätä gastriinin tuotantoa, mikä on nostanut mahalaukun kasvainriskiä laboratorioeläimillä (Papich 2009, Marks ym. 2018). Lisäksi ihmisillä pitkäaikaiskäyttö on yhdistetty muun muassa B₁₂-vitamiinin heikentyneeseen imeytymiseen, hypomagnesemiaan ja suolistoinfektioiden esiintyvyyden suurentuneeseen riskiin (Färkkilä 2018). Siitä ei ole kuitenkaan tieteellistä näyttöä, että pitkäaikaiskäyttö olisi lemmikkieläimillä haitallista (Papich 2009). Pitkäaikaisen lääkityksen lopettaminen suositellaan tehtäväksi vähitellen, jotta vältetään maha-happojen liikaeritys lääkkeen lopettamisen jälkeen (Marks ym. 2018). Annosta voidaan laskea 50 % viikoittain (Marks ym. 2018).

Yhteisvaikutukset

Protonipumppuinhibiittoreilla ja useilla muilla lääkeaineilla voi olla yhteisvaikutuksia (Marks ym. 2018). Monet lääkeaineet vaativat imeytyäkseen happaman ympäristön (Marks ym. 2018). Tällaisia ovat esimerkiksi tietyt sienilääkkeet (muun muassa itrakonatsoli ja ketokonatsoli) (Papich 2009) ja mykofenylaatti (Marks ym. 2018). Omepratsolilla voi olla vaikutuksia esimerkiksi klopidoogreelin farmakokinetiikkaan CYP-entsyymimetabolian vuoksi (Marks ym. 2018). Ihmisillä klopidoogreeli metaboloidaan aktiiviseksi muodoksi CYP-entsyymien välityksellä, mutta kissalla tätä ei ole tutkittu (Marks ym. 2018).

Annos

Kissan optimiannosta ei ole määritetty. Koiralla annos 1 mg/kg ehkäisee happojen tuotantoa (Parkinson ym. 2015). Kuuden terveen kissan tutkimuksessa annos 0,88–1,26 mg/kg oli tehokas nostamaan mahalaukun pH:ta verrokkiryhmään verrattuna (Parkinson ym. 2015). Protonipumppuinhibiittorien vaikutus on tehokkain, kun ne annetaan 30–45 minuuttia ennen ruokintaa tai ruokailun yhteydessä (Marks ym. 2018). Sutalo ym. (2015) tutkimuksessa omepratsolin vaikutus mahalaukun pH:seen oli merkitsevästi parempi kahdesti päivässä annettuna kuin kerran päivässä annettuna. Annoksen laskemista suositellaan, jos lääkitys jatkuu yli 3 viikon ajan (Marks ym. 2018), joskaan pitkäaikaiskäyttöä ei ole tutkittu kissalla.

2.2.3.3 Antasidit

Antasidit ovat vanhimpia mahansuojalääkkeitä (Marks ym. 2018). Antasideja käytetään ihmisillä gastroesofagiaalisen refluksitaudin hoidossa (Marks ym. 2018). Eläimillä tutkimusnäyttö on kuitenkin erittäin vähäistä, joten käyttöä ei suositella (Marks ym. 2010).

Vaikutusmekanismi

Antasidit koostuvat alumiinin, magnesiumin tai kalsiumin liukenemattomista suoloista (Papich 2009, Marks ym. 2018). Näiden tarkoituksena on neutraloida mahahappoja ja muodostaa niistä vettä ja suoloja (Papich 2009). Niillä ei ole systeemisiä vaikutuksia (Papich 2009, Marks ym. 2018). Antasidit vähentävät lisäksi pepsiniin aktiivisuutta, sitoutuvat mahalaukun sappihappoihin ja stimuloivat paikallista prostaglandiinin synteesiä (Papich 2009, Marks ym. 2018). Antasidit eivät kuitenkaan ole tehokkaita mahalaukun pH:n nostamisessa, sillä niiden puskurikapasiteetti ei ole kovin hyvä (Marks ym. 2018). Ne ovat siis huono vaihtoehto mahahaavan hoidossa, sillä tehokkaampia vaihtoehtoja on olemassa (Mansfield & Hyndman 2013).

Farmakokinetiikka kissalla

Antasidien farmakokinetiikasta kissalla ei löydy tutkimustietoa.

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Antasidien haittavaikutuksia ei ole tutkittu kissalla. Yleisellä tasolla haittavaikutukset ovat harvinaisia, sillä antasidit eivät imeydy elimistöön, eikä niillä siten ole systeemisiä vaikutuksia (Papich 2009, Mansfield & Hyndman 2013). Alumiinia sisältävissä antasideissa yleisin haittavaikutus on ummetus (Marks ym. 2018). Alumiini kertyy pitkäaikaisessa käytössä elimistöön, mikä on ihmisillä osoittautunut hermostolle myrkylliseksi (Färkkilä 2018). Eläimillä, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, magnesiumin ja alumiinin kerääntyminen voi olla ongelma (Papich 2009). Tällöin antasidien käyttöä tulee välttää (Papich 2009, Marks ym. 2018). Segev ym. (2008) tapausselostuksessa kahdella pitkälle edenneellä munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla koiralla todettiin alumiinimyrkytys, joka yhdistettiin alumiinia sisältävän antasidin

käyttöön. Molempien koirien oirekuvana oli etenevää voimattomuutta ja liikkumisvaikeutta (Segev ym. 2008).

Yhteisvaikutukset

Antasidit vaikuttavat useiden muiden lääkeaineiden, kuten tetrasykliinien, fluorokinolonien ja digoksiinin, imeytymiseen, jos ne annetaan suun kautta yhtäaikaaisesti (Papich 2009, Marks ym. 2018). Jos näitä lääkityksiä käytetään samaan aikaan, tulee antasidin anto ajoittaa kaksi tuntia muiden lääkkeiden jälkeen (Marks ym. 2018).

Annos

Luotettavaa tutkimustietoa annoksista kissalla tai koiralla ei ole (Marks ym. 2018). Usein käytetty annos on suun kautta 5–10 ml kuudesti päivässä, tuotteesta tai eläimen painosta riippumatta (Marks ym. 2018).

2.2.3.4 Limakalvoa suojaavat lääkeaineet: sukralfaatti

Sukralfaattia käytetään ehkäisemään ja hoitamaan maha-suolikanavan haavaumia ja gastriittia (Papich 2009). Sukralfaattia on käytetty myös ehkäisemään ja hoitamaan tulehduskipulääkkeiden aiheuttamia haavaumia, mutta tämän tehokkuudesta on vain vähän tutkimusnäyttöä (Papich 2009).

Vaikutusmekanismi

Sukralfaatti on emäksinen lääkeaine, joka erottuu mahalaukun happamassa ympäristössä sukkroosin oktasulfaatiksi ja alumiinihydroksidiksi (Papich 2009, Färkkilä 2018). Sukkroosin oktasulfaatista muodostuu viskoosi ja geelimäinen aine, joka suojaa mahalaukkuun tarttumalla ulseroituneeseen limakalvoon (Papich 2009, Färkkilä 2018). Terveeseen limakalvoon se kiinnittyy selvästi huonommin kuin ulseroituneeseen (Färkkilä 2018).

Sukralfaatti suojaa limakalvoa estämällä vetyionien diffundoitumista takaisin, inaktivoimalla pepsiiniä ja absorboimalla sappihappoja (Papich 2009). Sukralfaatti toimii myös antasidina

neutraloiden suolahappoa (Färkkilä 2018). Lisäksi sukralfaatti edistää prostaglandiinisynteesiä, mikä edesauttaa limakalvovaurion paranemista (Papich 2009, Färkkilä 2018). Parantumista voi edistää myös epidermaalisen kasvutekijän aktivaatio (Papich 2009).

Clark ym. (1987) tutkivat sukralfaatin vaikutusta esofagiitin hoidossa. Kissoille indusoitiin esofagiitti hydrokloraatilla. Toinen ryhmä sai sukralfaattia (1 g/10 ml) paikallisesti 10 minuuttia ennen hydrokloraatin antoa ja toinen ryhmä toimi verrokkina. Tutkimuksen päätteeksi kissat lopetettiin ja patologi tutki ruokatorvet histologisesti sokkoutettuna. Muutokset pisteytettiin esofagiitin vakavuuden arvioimiseksi. Sukralfaattia saaneilla kissoilla muutokset olivat merkittävästi lievempiä kuin verrokkiryhmällä (Clark ym. 1987).

Farmakokinetiikka kissalla

Sukralfaatin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu kissalla.

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Sukralfaatin imeytyminen elimistöön on vähäistä, joten sillä ei ole juurikaan systeemisiä haittavaikutuksia (Papich 2009, Marks ym. 2018). Alumiinin osittaisen imeytymisen takia pitkää hoitojaksoa tulee välttää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla alumiinimyrkytyksen välttämiseksi (Marks ym. 2018). Yleinen sivuvaikutus ihmisillä on ummetus (Papich 2009), johtuen alumiinihydroksidista (Marks ym. 2018). Muita haittavaikutuksia ihmisillä ovat suun kuivuus, pahoinvointi, oksentelu, päänsärky ja ihottumat (Marks ym. 2018).

Yhteisvaikutukset

Koska sukralfaatti sisältää alumiinia, se voi vaikuttaa tiettyjen lääkeaineiden, kuten fluorokinolonien ja tetrasykliinien, imeytymiseen (Papich 2009). Sukralfaatti saattaa myös vaikuttaa tiettyjen lääkeaineiden hyötyosuuteen, jos ne annetaan yhtä aikaa (Marks ym. 2018). Näitä ovat esimerkiksi digoksiini, tetrasykliini ja doksisykliini (Marks ym. 2018). Lääkitysten välillä kannattaa pitää taukoa kaksi tuntia (Plumb 2018). Koska sukralfaatti aktivoituu happamassa ympäristössä, ei muita mahalaukun pH:ta nostavia lääkeaineita suositella käytettäväksi yhtäaikaaisesti (Färkkilä 2018). Sukralfaatin tehoa ei ole tutkittu yhteiskäytössä haponeritystä vähentävien lääkeaineiden kanssa kissalla (Mansfield & Abraham 2013).

Annos

Kissan optimiannosta ei ole määritetty, mutta useimmiten suositeltu annos on 250 mg kissaa kohden (Papich 2009, Trepanier 2010, Plumb 2018) 2–3 (Papich 2009, Mansfield & Hyndman 2013) tai 2–4 kertaa päivässä (Trepanier 2010, Plumb 2018). Lääkityksessä kannattaa suosia nestemäistä vaihtoehtoa, sillä tablettimuotoinen lääke ei mahdollisesti hajoa kissan mahalaukussa siten, että vaikutus olisi tehokas (Marks ym. 2018). Tabletti voidaan kuitenkin murskata ja liuottaa veteen (Plumb 2018). Lääke suositellaan annettavaksi tyhjään mahaan (Plumb 2018).

2.2.3.5 Synteettiset prostaglandiinit: misoprostoli

Misoprostolia käytetään erityisesti tulehduskipulääkkeiden aiheuttaminen ruoansulatuskanavan haavaumien hoitona (Plumb 2018). Misoprostolin käyttöä kissalla on tutkittu hyvin vähän.

Vaikutusmekanismi

Misoprostoli on synteettinen prostaglandiini E₁-analogi, jota on käytetty ihmisillä vähentämään tulehduskipulääkkeiden aiheuttamaa mahahaavariskiä (Färkkilä 2018). Misoprostoli sitoutuu katesolun prostaglandiinireseptoriin, minkä seurauksena bikarbonaattieritys lisääntyy, pepsinin erityys vähentyy ja mahan limakalvokerros paksuuntuu sekä sen regeneraatiokyky paranee (Marks ym. 2018). Misoprostolin on todettu koirilla vähentävän aspiriinin aiheuttamaa duodenumin verenvuotoa ja haavaumia (Papich 2009). Misoprostoli on tehokkaampi ehkäisemään ruoansulatuskanavan haavaumia kuin hoitamaan jo syntyneitä haavaumia (Papich 2009). Misoprostoli ei ole tehokas ehkäisemään kortikosteroidien aiheuttamaa gastriittia, haavaumia tai verenvuotoa ruoansulatuskanavassa (Papich 2009).

Satoh ym. (2013) tutkimuksessa kissoille indusoiitiin ruoansulatuskanavan haavaumia aspiriinilla. Tutkimuksessa ei kerrota tutkimukseen osallistuvien kissojen määrää. Osa kissoista sai misoprostolia (3 µg/kg PO 12 tunnin välein) ja loput toimivat verrokkiryhmänä. Misoprostolia saaneilla kissoilla oli merkitsevästi vähemmän mahalaukun haavaumia verrokkiryhmään nähden. Sen sijaan misoprostolilla ei ollut vaikutusta ohutsuolen alkuosan haavaumiin (Satoh ym. 2013).

Farmakokinetiikka kissalla

Misoprostolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu kissalla. Ihmisillä suun kautta annetun misoprostolin hyötyosuus on noin 80 % (Färkkilä 2018) ja myös koirilla se imeytyy lähes täydellisesti (Marks ym. 2018). Mahalaukussa oleva ruoka hidastaa misoprostolin imeytymistä (Marks ym. 2018). Ihmisillä misoprostoli eliminoiduu virtsan mukana (Färkkilä 2018).

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Misoprostolin turvallisuutta tai haittavaikutuksia ei ole tutkittu kissalla. Ihmisillä ripuli sekä vatsakivut ovat yleisimpiä lääkityksen haittavaikutuksia (Färkkilä 2018, Marks ym. 2018). Ruoan kanssa annettuna misoprostolin imeytyminen on hitaampaa, mikä voi vähentää sivuvaikutusten, kuten ripulin, esiintyvyyttä (Marks ym. 2018). Lisäksi misoprostolia käytetään ihmisillä abortin indusointiin, joten sitä ei tule käyttää tiineellä eläimellä (Papich 2009).

Yhteisvaikutukset

Misoprostolin yhteiskäyttöä muiden lääkeaineiden kanssa on tutkittu vain vähän millään lajilla. Yhteiskäyttö magnesiumia sisältävien antasidien kanssa voi pahentaa mahdollista misoprostolin aiheuttamaa ripulia (Plumb 2018). Lisäksi misoprostoli saattaa tehostaa oksitosiinin vaikutusta (Plumb 2018).

Annos

Kissan optimiannosta ei ole määritetty. Koirille suositeltu annos on 2–5 µg/kg (Papich 2009).

2.3 Ruokahalu ja syömättömyys

Ruokahaluttomuus eli anoreksia on kissoilla yleinen oire, jonka taustalla voi olla useita eri sairastiloja tai stressiperäisiä syitä (Crystal 2011, Michel 2013). Esimerkkejä sairastiloista ovat elinvauriot, kasvainsairaudet sekä tulehdukselliset tilat, joko ruoansulatuskanavassa tai muualla elimistössä (Crystal 2011, Michel 2013). Lisäksi krooninen kipu missä tahansa elimistössä ja pahoinvointi voivat aiheuttaa ruokahaluttomuutta (Michel 2013). Iatrogeenisesti ruokahalu voi

heikentyä ruoansulatuskanavaa ärsyttävän, pahoinvointia aiheuttavan tai suolistoa lamaavan lääkehoidon yhteydessä (Michel 2013). Kissalla on taipumusta myös kehittää opittu aversio ruokintaa tai ruoka-ainetta kohtaan (Michel 2011). Tällä tarkoitetaan sitä, että kissa yhdistää ruokailutilanteeseen jonkin epämukavan tuntemuksen, kuten kivun, ja pyrkii siksi välttelemään syömistä (Michel 2011).

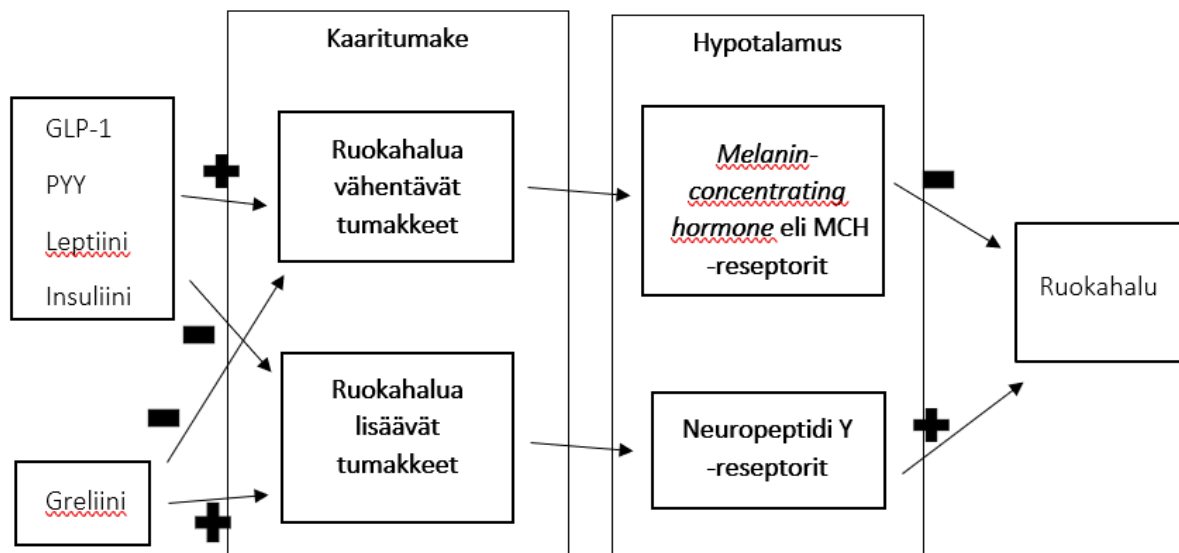
Hoito perustuu alla olevan syyn hoitoon (Quimby ym. 2010). Toisinaan hoidossa käytettävä lääkeaine voi pahentaa ruokahaluttomuutta (Michel 2013). Syömättömyys voi johtaa kissalla nopeasti vakaviin komplikaatioihin, kuten maksan rasvoittumiseen, mistä syystä oireenmukainen hoito on olennaista (Quimby ym. 2010, Ferguson ym. 2016). Akuutisti sairailta kissoilla ruokahaluttomuuden hoito voi nopeuttaa sairaudesta toipumista ja kroonisesti sairailta kissoilla se voi parantaa elämänlaatua (Quimby ym. 2010).

Olennaista hoidossa on huolehtia, että potilaan neste- ja elektrolyyttitasapaino on kunnossa (Crystal 2011, Michel 2013). Monet ruokahaluttomat kissapotilaat ovat hypokalemisia, joka voi aiheuttaa ruoansulatuskanavan ileusta ja sitä kautta pahentaa ruokahaluttomuutta (Michel 2013). Syömättömyys voi johtaa B-vitamiinin puutostilaan, joka voi itsessäänkin aiheuttaa ruokahaluttomuutta (Michel 2013). Pahoinvoinnin tunnistaminen ja hoitaminen on olennainen osa ruokahaluttoman kissan oireenmukaista hoitoa (Crystal 2011, Michel 2013). Kaikessa hoidossa tulee myös muistaa stressin minimointi (Michel 2013).

2.3.1 Ruokahalun fysiologia

Syömisestä sääteleviin osallistuvat sensoriset, aineenvaihdunnalliset sekä ruoansulatuskanavasta tulevat signaalit (Michel 2013, Agnew & Korman 2014). Sensoriset signaalit syntyvät ruoan aistittavista ominaisuuksista, kuten mausta, tuoksusta, lämpötilasta ja koostumuksesta (Michel 2013). Kissoilla hajuaisti on merkittävästi kehittyneempi kuin ihmisillä, minkä takia ruoan tuoksulla on tärkeä rooli ruokahalun herättäjänä (Michel 2013). Ruoan maku on kuitenkin tärkeä tekijä syömisestä jatkamisen kannalta (Michel 2013). Kissojen ajatellaan pitävän erityisesti suolaisen, karvaan, happaman ja umamin mausta, mutta ne eivät maista makeaa (Michel 2013). Koostumukseltaan kostea ruoka on yleisesti ottaen mieltäisempää, mutta tässä esiintyy voimakkaita yksilökohtaisia eroja (Michel 2013).

Mahalaukun venyminen aktivoi seinämän mekanoreseptoreita (Michel 2013). Vagaalinen hermoimpulssi vie tiedon aivoille, minkä seurauksena syöminen päättyy (Michel 2013). Useat välittäjäaineet, kuten katekoliamiinit, serotoniini ja gamma-aminovoihappo (GABA), vaikuttavat ruokahalun säätelyyn (Agnew & Korman 2014). Ravintoainepitoisuuksien nousu verenkierrassa saa aikaan hormonien vapautumisen (kuva 3) (Agnew & Korman 2014). Ruokahalua säätelee aivojen kaaritumakkeessa kaksi pääreittiä, jotka stimuloituvat näiden hormonien vaikutuksesta (kuva 3, Loftus & Wakshlag 2015). Stimuloituessaan reitit vaikuttavat hypotalamuksen reseptoreihin, mistä seuraa joko ruokahalun nousu tai lasku (Loftus & Wakshlag 2015). Glukakoninkaltainen peptidi 1 (GLP-1) ja peptidi YY (PYY) vapautuvat verenkiertoon ohutsuolesta ruoka-ainestimulaation vaikutuksesta (Loftus & Wakshlag 2015). Nämä hormonit stimuloivat kaaritumakkeen ruokahalua vähentäviä tumakkeita ja inhiboivat ruokahalua lisääviä tumakkeita (Loftus & Wakshlag 2015). Syömisestä vapautuva leptiini vaikuttavat samoin (Loftus & Wakshlag 2015). Greliini on mahalaukun neuroendokriinisistä soluista vapautuva hormoni, jota erittyy eniten silloin, kun mahalaukku on tyhjä ja vähiten silloin, kun mahalaukku on venynyt. Tämä stimuloi ruokahalua lisääviä tumakkeita ja inhiboi ruokahalua vähentäviä tumakkeita (Loftus & Wakshlag 2015).



Kuva 3. Ruokahalua stimuloivat hormonit (mukailtu Loftus & Wakshlag 2015)

2.3.2 Kissan ruokahalua stimuloivat lääkeaineet

Ruokahalustimulantteja voidaan käyttää lyhytaikaisesti alla olevan sairauden diagnostiikan ja hoidon alkuvaiheen aikana, aversion hoitamiseksi tai kroonisen sairauden tukihoitona (Agnew & Korman 2014). Ruokahalustimulanttien käytön tarkoituksena ei tulisi olla diagnostiikan ja spesifin hoidon korvaaminen (Crystal 2011, Agnew & Korman 2014). Kaikilla ruokahalustimulanteilla on haittavaikutuksia, ja niiden teho saattaa olla huono, jos potilaan kokonaisvaltaisesta hyvinvoinnista ei ole huolehdittu tai alla olevaa sairautta otettu huomioon (Michel 2013). Esimerkiksi vakavasti yleissairailla potilailla ruokahalustimulantit eivät ole yleensä kovin tehokkaita (Agnew & Korman 2014), vaan ne toimivat parhaiten potilailla, jotka ovat kehittäneet aversion ruokailuun sairauden aikana (Michel 2013). Ennen lääkityksen aloitusta kissalle kannattaa tarjoilla eri rakenteisia, makuisia ja hajuisia ruokia sekä ruumiinlämpöiseksi lämmitettyä ruokaa (Crystal 2011). Ruokaa voi kokeilla tarjoilla erilaisilta alustoilta, erityisesti laakeista astioista, joiden reunoihin kissan viikset eivät osu (Crystal 2011). Jos lääkkeelliselle ruokahalun stimuloinnille ei saada selvää vastetta vuorokauden sisällä lääkinnän aloituksesta, tulee lääkitys lopettaa ja aloittaa tukiruokinta esimerkiksi ruokintaletkulla (Crystal 2011).

2.3.2.1 Mirtatsapiini

Mirtatsapiini on yleisesti eläinlääkinnässä käytetty ruokahalustimulantti (Ferguson ym. 2016). Sillä on sekä ruokahalua stimuloivaa että oksentelua vähentävää vaikutusta (Ferguson 2016).

Vaikutusmekanismi

Mirtatsapiini vaikuttaa useisiin keskushermoston reseptoreihin. Se on α_2 -reseptorin antagonisti, mikä lisää sekä noradrenaliinin että serotoniinin vapautumista synapsirakoon (Quimby ym. 2010, Sherman & Papich 2010). Se lisää serotonergistä aktiviteettia myös 5-HT₁-reseptorivälitteisesti ja on 5-HT₂ ja 5-HT₃-reseptoreiden (Quimby ym. 2010, Ferguson ym. 2016) sekä H₁-reseptorin antagonisti (Sherman & Papich 2010). Ruokahalu lisääntyy sekä noradrenaliinin vapautumisen seurauksena että 5-HT₂-reseptorivälitteisesti hypotalamuksessa (Agnew & Korman 2014, Ferguson ym. 2016). Mirtatsapiinilla on myös oksentelua vähentävää vaikutusta kissalla (Quimby & Lunn 2013) 5-HT₃-reseptorivälitteisesti (Agnew & Korman 2014, Ferguson ym.

2016). Lisäksi mirtatsapiinilla voi olla sedatiivisia vaikutuksia H_1 -reseptorivälitteisesti (Sherman & Papich 2010).

Mirtatsapiinin käytöstä kissoilla löytyy muutamia tutkimuksia. Quimby ym. (2010) tutkivat mirtatsapiinin farmakodynamiikkaa 14 terveellä kissalla annoksilla 3,75 mg ja 1,88 mg kissaa kohden. Kissat olivat terveitä, mutta sairaalaoiloissa kieltäytyneet syömisestä. Mirtatsapiini lisäsi merkitsevästi kissojen ruokahalua plaseboon verrattuna. (Quimby ym. 2010). Quimby & Lunn (2013) tutkivat mirtatsapiinin käyttöä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla. Kissat saivat mirtatsapiinia suun kautta (1,88 mg kissaa kohden) tai plasebo-valmistetta joka toinen päivä kolmen viikon ajan. Tämän jälkeen pidettiin neljän päivän tauko, ja sitten kissat lääkittiin päinvastoin seuraavan kolmen viikon ajan. Mirtatsapiinia saaneilla kissoilla ruokahalu ja aktiivisuus lisääntyivät ja oksentelu väheni merkitsevästi verrokkiryhmään nähden. Mirtatsapiinilla lääkityt kissat myös keräsivät lääkitysjakson aikana merkitsevästi lisää kehonpainoa (Quimby & Lunn 2013).

Farmakokinetiikka kissalla

Mirtatsapiinin farmakokinetiikasta kissalla löytyy vain niukasti tutkimusta. Quimby ym. (2010) tutkivat mirtatsapiinin farmakokinetiikkaa 10 kissalla annoksilla 3,75 mg ja 1,88 mg kissaa kohden. Plasman huippupitoisuus saavutettiin molemmissa ryhmissä keskimäärin yhdessä (0,5–4) tunnissa. Puoliintumisajaksi saatiin isommalla annoksella 15,9 (11,0–21,8) tuntia ja pienemmällä annoksella 9,2 (8,7–14,3) tuntia (Quimby ym. 2010). Quimby ym. (2011) tutkimuksessa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla plasman huippupitoisuus saavutettiin samassa ajassa kuin terveillä kissoilla tehdyssä tutkimuksessa (Quimby ym. 2010) ja puoliintumisajaksi saatiin keskimäärin 12 (10,1–15,4) tuntia.

Mirtatsapiini metaboloidaan useita reittejä pitkin, missä on runsaasti lajikohtaista vaihtelua (Plumb 2018). Ihmisillä päämetaboliareitit ovat demetylaatio, oksidaatio ja konjugaatio glukuronihapoksi (Plumb 2018). Kissoilla on vain rajallinen glukuronidaatiokapasiteetti, mikä hidastaa lääkeaineen puhdistumaa (Plumb 2018). Quimby ym. (2010) saivat kuitenkin kissan puoliintumisajaksi selvästi lyhyemmän kuin ihmisillä todettu 20–40 tuntia. Mirtatsapiini ei kertynyt kissan elimistöön kuuden päivän hoitojakson aikana päivittäisellä annostuksella (3,75 mg ja 1,88 mg kissa kohden) (Quimby ym. 2010). Ihmisillä eliminaatio tapahtuu pääasiassa virtsan ja osittain ulosteen mukana (Plumb 2018).

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Mirtatsapiinin haittavaikutukset voivat lisääntyä isommilla annoksilla (Agnew & Korman 2014). Haittavaikutuksia kissalla ovat lihasnykiminen, hyperaktiivisuus, ääntely ja käytösmuutokset (Agnew & Korman 2014). Ferguson ym. (2016) tutkivat mirtatsapiinin yleisimpiä raportoituja haittavaikutuksia ja annoksen yhteyttä haittoihin. Retrospektiiviseen tutkimukseen osallistui 84 kissaa, joita oli hoidettu mirtatsapiinilla. Yleisimmät raportoidut haittavaikutukset olivat ääntely (56,0 %), levottomuus (31,0 %) ja oksentelu (26,2 %). Muita haittavaikutuksia olivat ataksia, tärinä, kuolaaminen, hengitystiheyden nousu, sydämen lyöntitiheyden nousu ja voimattomuus. Tutkimuksessa todettiin haittavaikutusten määrän lisääntyminen annoksen kasvaessa. Selvästi eniten haittavaikutuksia oli kissoilla, jotka olivat saaneet mirtatsapiinia 15 mg kerralla (Ferguson ym 2016).

Koska mirtatsapiinilla on serotoniinista aktiviteettia, se voi vakavimmillaan aiheuttaa niin kutsutun serotoniinisyndrooman, joka ihmisillä aiheuttaa vapinaa, lihasjäykkyyttä, sydämen lyöntitiheyden ja hengitystiheyden nousua sekä mentaalista kiihtymistä (Ferguson ym. 2016). Mirtatsapiinin kliiniset haittavaikutukset ovat samankaltaisia kuin serotoniinisyndrooman kliiniset oireet (Ferguson ym. 2016). Kissoilla serotoniinisyndrooman oireita ovat esimerkiksi sedatoituminen, ruoansulatuskanavan oireilu, kuten ripuli ja pahoinvointi, keskushermostoperäinen oireilu, kuten ääntely ja tärinät, sekä sydänperäinen oireilu (Ferguson ym. 2016).

11 kissan tutkimuksessa yhdellä kissalla ALAT-entsyymiaktiivisuus nousi kuusinkertaiseksi yläviiterajaan nähdessä kolmen viikon hoitajakson aikana (Quimby & Lunn 2013). ALAT palautui lääkitysjakson loputtua mutta nousi taas, kun lääkitys aloitettiin uudestaan. Tutkijat suosittelevat seuraamaan kissan seerumin maksaentsyymiaktiivisuuksia ja mahdollisesti välttämään mirtatsapiinin käyttöä, jos aktiivisuudet nousevat käytön seurauksena (Quimby & Lunn 2013).

Yhteisvaikutukset

Yhtäaikainen käyttö muiden monoamiini-oksidaasi-inhibiittoreiden kanssa (esimerkiksi tramadoli, amitriptyliini, klomipramiini) ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (esimerkiksi fluoksetiini) kanssa on kontraindikoitua kohonneen serotoniinisyndroomariskin takia (Little 2012).

Annos

Mirtatsapiinin optimiannosta kissalla ei ole määritetty, mutta käytetyimmät annokset ovat 1,88 mg tai 3,75 mg kissaa kohden (Sherman & Papich 2010, Little 2012, Ferguson ym. 2016). Quimby ym. (2010) tutkimuksessa annoksen nostaminen ei lisännyt ruokahalua, mutta haittavaikutukset lisääntyivät. Annosta suositellaan pienennettäväksi, jos kissalla on maksan (Crystal 2011) tai munuaisten vajaatoiminta (Little 2012). Quimby ym. (2010) suosittelevat terveelle kissalle tarvittaessa päivittäistä lääkintää. Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla mirtatsapiinin puhdistuma on hidastunut, jolloin annosväli kannattaa pidentää 48 tuntiin (Agnew & Korman 2014).

2.3.2.2 Syproheptadiini

Syproheptadiini on mirtatsapiinin ohella toinen kirjallisuudessa suositeltu lääkeaine kissan ruokahalun lisäämiseen (Agnew & Korman 2014). Sitä on käytetty erityisesti pitkäaikaisessa lääkityksessä, mutta tutkimustieto kissalla on erittäin vähäistä (Agnew & Korman 2014).

Vaikutusmekanismi

Syproheptadiini on 5-HT- ja H₁-reseptorien antagonisti (Adams 2009). Ruokahalun stimulaatio perustuu 5-HT-reseptorien salpaamiseen (Adams 2009). Syproheptadiinin vaikutus alkaa muutamassa päivässä ja saattaa alkaa vähentyä ajan kuluessa (Agnew & Korman 2014).

Scott ym. (1998) tutkivat syproheptadiinin vaikutusta kutinan estossa ja lääkityksen haittavaikutuksia 20 kissalla. Kissoille annettiin syproheptadiinia suun kautta 2 mg/kg kahdesti päivässä kahden viikon ajan. Hoitojakson aikana 20 %:lla kissoista esiintyi voimakasta ruokahalun nousua (Scott ym. 1998).

Farmakokinetiikka kissalla

Norris ym. (1998) tutkivat syproheptadiinin farmakokinetiikkaa kuudella terveellä kissalla yksittäisen laskimonsisäisen (2 mg kissaa kohden) ja suun kautta annetun annoksen (8 mg kissaa kohden) jälkeen. Hyötyosuus suun kautta annettuna oli keskimäärin 100 % ja puoliintumisaika

laskimonsisäisesti annettuna keskimäärin kahdeksan tuntia ja suun kautta annettuna 13 tuntia (Norris ym. 1998). Syproheptadiinin metaboliaa ei ole tutkittu kissalla.

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Scott ym. (1998) tutkimuksessa 20 kissasta viidellä esiintyi ääntelyä, sedatoitumista ja oksentelua (annos 2 mg/kg PO). Norris ym. (1998) tutkimuksessa kuudesta kissasta yksi sai haittavaikutuksia (annos 8 mg kissaa kohden PO), jotka ilmenivät ääntelynä. Syproheptadiinia ei suositella käytettäväksi kissoilla, joilla on hepaattinen lipidoosi (Agnew & Korman 2014).

Yhteisvaikutukset

Syproheptadiinin yhteisvaikutuksia muiden lääkeaineiden kanssa ei ole tutkittu kissalla. Koke-musperusteisesti syproheptadiinia ei suositella käytettäväksi mirtsatsapiinin kanssa yhtäaikaisesti (Plumb 2018). Lisäksi syproheptadiini saattaa laskea trisyklisten masennuslääkkeiden (esimerkiksi klomipramiini, amitriptyliini) sekä tramadolin tehoa (Plumb 2018).

Annos

Kissan optimiannosta ei ole määritetty. Yleisimmin suositellaan annosta 1–4 mg kissaa kohden 12–24 tunnin välein annettuna (Agnew & Korman 2014).

2.3.2.3 Bentsodiatsepiinit

Bentsodiatsepiineja käytetään useisiin eri indikaatioihin, joista yksi on ruokahalun stimulaatio (Plumb 2018). Yleisimmät kliinisessä käytössä olevat lääkeaineet eri indikaatioihin Suomessa ovat diatsepaami ja midatsolaami.

Vaikutusmekanismi

Bentsodiatsepiinit sitoutuvat keskushermoston GABA_A-reseptoriin lisäten gamma-aminovoi-hapon inhibitorisia vaikutuksia keskushermostossa (Dugdale 2010). Bentsodiatsepiineja käyte-

täänkin eläimen rauhoituksessa, mutta erityisesti nuorilla ja terveillä eläimillä ne saattavat aiheuttaa kiihtymistä ja levottomuutta (Posner & Burns 2009). Ne ovat myös serotoniinireseptorin antagonisteja (Plumb 2018). Keskushermoston lisäksi bentsodiatsepiineille spesifisiä reseptoreja sijaitsee munuaisissa, maksassa, keuhkoissa ja sydämessä (Plumb 2018). Kardiovaskulaariset vaikutukset ovat pieniä (Posner & Burns 2009). Lisäksi bentsodiatsepiinit relaksoivat lihaksia GABA_A-reseptorivälitteisesti (Posner & Burns 2009).

Farmakokinetiikka kissalla

Bentsodiatsepiinit metaboloituvat maksassa useiksi eri aktiivisiksi metaboliiteiksi (Posner & Burns 2009). Metabolia tapahtuu selkärankaisilla sekä faasin 1 (demetylaatio, hydroksylaatio) että faasin 2 reaktiossa (glukuronidaatio) (Driessen ym. 1987). Glukuronidaatiolla on merkittävä rooli bentsodiatsepiinien eliminaatiossa, koska se inaktivoi aktiiviset metaboliitit ja kiihdyttää erittymistä munuaisista (Driessen ym. 1987). Driessen ym. (1987) tutkimuksessa kissalla oli koiraan verrattuna merkitsevästi rajallisempi kyky glukuronidoida bentsodiatsepiineja.

Van Beusekom ym. (2015) tutkivat diatsepaamin aktiivisia metaboliitteja kissalla ja koiralla. Tutkimuksessa todettiin merkitseviä eroja kissan ja koiran demetylaasi- ja hydroksylaasientsyymien aktiivisuudessa. Kissan metabolian ensimmäisen vaiheen tärkein metaboliitti oli tematsepaami, jota muodostui myös koiralla. Sen sijaan kissalta puuttui kyky muodostaa muita metaboliitteja, kuten oksatsepaamia ja nordiatsepaamia (van Beusekom ym. 2015). Tämän seurauksena lääkeaineen puhdistuma on kissalla hitaampi kuin koiralla (Kukanich & Papich 2009).

Dholakia ym. (2020) tutkivat midatsolaamin ja sen päämetaboliitti 1-hydroksimidatsolaamin farmakokinetiikkaa kuudella kissalla sevofluraanianestesian aikana. Kissat saivat laskimonsisäisesti (0,3 mg/kg) midatsolaamia. 1-hydroksimidatsolaami saavutti plasman huippupitoisuuden keskimäärin 15 minuutissa, mutta sen pitoisuuksissa oli runsaasti yksilökohtaista vaihtelua. Yhdellä kuudesta kissasta sitä ei syntynyt ollenkaan. 1-hydroksimidatsolaamin metabolia oli selvästi hitaampaa kuin midatsolaamin, ja eliminaation yhteenlaskettu puoliintumisaika oli keskimäärin 79 minuuttia. 1-hydroksimidatsolaamin kliininen merkitys on epäselvä, eikä sen metaboliareittejä tunneta kissalla (Dholakia ym. 2020). Koiralla se metaboloituu glukuronidatiossa (Court & Creenblatt 1992).

Haittavaikutukset ja vasta-aiheet

Bentsodiatsepiinit voivat aiheuttaa haittavaikutuksena sedaatiota (Michel 2001) sekä ataksiaa (Agnew & Korman 2014). Ne ovat kontraindikoituja kissoilla, joilla on maksasairaus (Michel 2001, Agnew & Korman 2014). Maksatoksisuutta on raportoitu erityisesti kissoilla, jotka ovat saaneet bentsodiatsepiinia suun kautta (Agnew & Korman 2014). Lääkinnässä tulee käyttää varovaisuutta myös kissoilla, joilla on munuaissairaus (Agnew & Korman 2014). Bentsodiatsepiinien vaikutus verenkiertoelimistöön on hyvin vähäinen, joten niitä voidaan käyttää myös sydänsairailta potilailla (Posner & Burns 2009).

Dholakia ym. (2020) eivät havainneet muutoksia kissan sydämen lyöntitiheydessä, keskiverenpaineessa, hengitystiheydessä, ruumiinlämmössä tai uloshengitysilman hiilidioksidipitoisuudessa 15 sekunnin laskimonsisäisen midatsolaami-injektion (0,3 mg/kg) jälkeen sevofluraanianestesian aikana.

Yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttö muiden keskushermostoa lamaavien lääkeaineiden kanssa yleensä lisää bentso-diatsepiinien keskushermostoa lamaavaa vaikutusta (Posner & Burns 2009).

Annos

Optimiannosta ruokahalun stimulaatioon kissalla ei ole määritetty. Midatsolaamin on raportoitu annoksella 2–5 µg/kg (IV) stimuloivan ruokahalua kahdessa minuutissa kissalla (Little 2012). Diatsepaamin annossuositukset (IV) vaihtelevat 0,05 mg/kg (Posner & Burns ym. 2009) ja 0,1–0,2 mg/kg välillä (Michel 2001, Crystal 2011). Diatsepaamin vaikutus ruokahaluun on tehokkaampi laskimonsisäisesti kuin suun kautta annettuna (Agnew & Korman 2014). Suun kautta antamista tulee välttää kohonneen maksatoksisuusriskin vuoksi (Agnew & Korman 2014).

3 POHDINTA

Pohdintaosiossa arvioidaan tutkimuksia kliinisestä näkökulmasta. Pohdinnassa pyritään vastaamaan siihen, mikä lääkeaine kannattaa valita missäkin tilanteessa, tämän päivän tutkimustietoon perustuen.

Oksennuksenestolääkkeet kliinisessä työssä

Pahoinvoinnista ja oksentamisesta ei voida puhua toistensa synonyymeina. Ihmiset kuvaavat pahoinvointia moniulotteisena fyysisenä, emotionaalisena ja psykologisena kokemuksena (Kenward ym. 2014). Lisäksi ihmiset kuvaavat, että pahoinvointi on kokemuksena epämiellyttävämpi kuin oksentaminen itsessään (Kenward ym. 2014). Oksennusta estävien lääkeaineiden tutkimus on keskittynyt pääasiassa oksennustiheyden arviointiin (Hickman ym. 2008, Kolahian & Jarolmasjed 2010, Santos ym. 2011, Quimby ym. 2015, Martin-Flores ym. 2016, Martin-Flores ym. 2017). Kissalla oksennuksenestossa tehokkaita lääkeaineita ovat maropitantti ja ondansetroni (Batchelo ym. 2013). Sen sijaan pahoinvoinnin oireiden tutkiminen on haasteellisempaa, sillä pahoinvoinnille ei ole olemassa biomarkkeria, jota voisi mitata, vaan arviointi perustuu eläimen käytösmuutoksiin (Kenward ym. 2014). Arviointi on siis vahvasti subjektiivista (Kenward ym. 2014).

Maropitantti estää useiden tutkimusten perusteella kissalla tehokkaasti oksentamista (Hickman ym. 2008, Quimby ym. 2015, Martin-Flores ym. 2016, Martin-Flores ym. 2017). Martin-Flores ym. (2016 ja 2017) eivät kuitenkaan havainneet pahoinvoinnin visuaalisten merkkien vähentymistä kissoilla. Sen sijaan Hickman ym (2008) tutkimuksessa pahoinvoinnin kliinisten oireiden määrä väheni merkitsevästi verrokkiryhmään nähden. Hickman ym. (2008) tutkimuksessa kissoja oli vain kuusi kussakin ryhmässä, joten yksilöllisen vaihtelun merkitys korostuu. Tutkimuksen perusteella ei voida siis suoraan todeta, että maropitantti estäisi pahoinvointia, erityisesti kun tulos on ristiriidassa ensiksi mainittujen tutkimustulosten kanssa. Oksennuksenestosta itsestään on kuitenkin selvä hyöty kissan rauhoituksen yhteydessä mahdollisen aspiraation välttämiseksi. Martin-Flores ym. (2017) tutkimuksessa ennen rauhoitusta suun kautta annettu maropitantti vähensi oksennuskertoja merkitsevästi verrokkiryhmään nähden. Tätä tietoa voidaan soveltaa jopa suoraan praktiikkaoloihin siten, että omistaja antaisi tabletin kissalle ennen toimenpidettä jo kotona. Nahanalaisesti annettuna maropitantti saavuttaa plasman huippupitoisuuden 0,5–2 tunnissa (Hickman ym. 2008), joten sen teho oksennuksenestoon ei välttämättä ole

hyvä, jos lääke annetaan yhtäaikaaisesti rauhoituksen kanssa. Tätä ei toisaalta ole myöskään tutkittu. Lisäksi nahanalainen injektio on kivulias (Martin-Flores ym. 2016), mikä myös puoltaa suun kautta lääkitsemisen mielekkyyttä tässä tarkoituksessa.

Sen sijaan ondansetronin käyttöä on tutkittu juuri tässä tarkoituksessa kissalla (Santos ym. 2011). Tutkimuksessa oksennuskertojen määrä oli merkitsevästi vähäisempi ryhmässä, jotka saivat ondansetronia samanaikaisesti rauhoitteen kanssa lihaksensisäisesti. Tutkimuksessa ondansetronia saaneista kissoista 33 % kuitenkin edelleen oksensi. Maropitantilla tehdyissä tutkimuksissa määrä oli huomattavasti alhaisempi, sillä oksentavia kissoja oli vain 13 % (PO) ja 3 % (SC) (Martin-Flores ym. 2016, Martin-Flores ym. 2017). Toisaalta maropitantilla tehdyissä tutkimuksissa käytetyn deksmedetomidinin määrä oli puolet pienempi kuin ondansetronilla tehdyissä tutkimuksissa ja maropitantti annettiin 2–2,5 tuntia (PO) ja 20 tuntia (SC) ennen rauhoitusta, eikä samassa yhteydessä. Tutkimukset eivät siis ole suoraan verrattavissa keskenään. Ondansetroni saavuttaa plasman huippupitoisuuden nahanalaisessa injektiossa 0,25–0,5 tunnissa (Quimby ym. 2013), mikä on keskimäärin nopeammin kuin maropitantilla. Lisätutkimusta tarvittaisiin maropitantin ja ondansetronin vertailuun oksennuksen- ja pahoinvoinninestossa samanaikaisessa käytössä rauhoitteen kanssa.

Jovanovic-Micic ym. (1995) totesivat, etteivät dopamiiniantagonistit ole tehokkaita estämään oksentamista kissalla. Kuitenkin Kolahian & Jarolmasjed (2010) saivat esiin merkitsevän eron oksennuskertojen määrässä metoklopramidia saaneilla kissoilla verrokkiryhmään nähden ksylatsiinirauhoituksen aikana. Mitä korkeampi metoklopramidiannos oli, sitä vähemmän oli oksennuskertoja, mutta mikään käytetty annos (0,2–1,0 mg/kg IM) ei estänyt oksentamista kokonaan. Tutkimukseen osallistui vain kahdeksan kissaa, mutta vaikutus oli näillä kaikilla samanlainen. Tähän perustuen voidaan todeta, että metoklopramidi ei ole tehokkain lääkeaine kissan oksentamisen ehkäisyyn. Erityisesti korkeilla annoksilla metoklopramidi toimii myös 5-HT₃-antagonistina (Papich 2009, Little 2012). Näitä reseptoreja esiintyy sekä laukaisuvyöhykkeellä että ruoansulatuskanavassa, joista ensiksi mainitut ovat kissalla merkittäviä oksennuksenehkäisyssä ja jälkimmäiset vähemmän merkittäviä (Washabau 2013b). Tämä saattaa selittää sen, miksi Kolahianin & Jarolmasjedin (2010) tutkimuksessa oksentelutiheys pieneni annosta kasvattaessa. Korkean annoksen käytöllä voi kuitenkin olla haittavaikutuksena ekstrapyramidaalioireita (valmisteyhteenveto, Metomotyl, Le Vet Beheer B. V). Ei voida siis sanoa, etteikö metoklopramidilla olisi mitään vaikutusta kissan oksenteluun, mutta teho ei ole yhtä hyvä kuin

ondansetronilla ja maropitantilla. Toisaalta, metoklopramidi edistää kissalla mahalaukun sisällön tyhjenemistä ohutsuoleen (Mangel ym. 1983). On mahdollista, että tämä motiliteetin lisäys vähentää oksentamista kissalla. Aihetta ei ole kuitenkaan tutkittu, kuten ei myöskään metoklopramidin vaikutusta pahoinvointiin.

Maropitantin käytöstä kroonisesti sairaalla ja spontaanisti oksentelevalla kissalla on vain yksi tutkimus. Quimby ym. (2015) tutkivat maropitantin vaikutusta kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla. Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa oksentelua aiheuttavat ureemiset toksinit, jotka vaikuttavat aivojen laukaisuvyöhykkeeseen (Washabau 2013b). 14 vuorokauden tutkimusjakson aikana maropitanttia saaneilla kissoilla ($N = 21$) oksentelu oli merkitsevästi vähäisempää verrokkiryhmään ($N = 12$) nähden – valtaosa maropitantilla lääkityistä kissoista ei oksentanut kertaakaan, kun taas verrokkiryhmässä lähes kaikki kissat oksensivat vähintään kerran. Oksennuskertojen määrän arviointi perustui omistajilta kerättyihin raportteihin, mikä on väistämätön virhelähde. Suuremman ongelman tutkimuksen käyttökelpoisuuden arviointiin tuo kuitenkin se, että siinä ei mitattu kissojen oksentamistiheyttä ennen tutkimusjakson alkamista. Koska tutkimuksen kissamäärä oli pieni ja tutkimusjakson pituus lyhyehkö, kasvaa yksilöllisen vaihtelun merkitys suuremmaksi. Tulos on kuitenkin samansuuntainen kuin muilla edellä mainituilla tutkimuksilla. Omistajat eivät havainneet ruokahalussa tai yleisessä vireydessä eroa ryhmien välillä. Tämän perusteella ei voida siis sanoa, onko oksentamiskertojen vähentyminen suoraan parantanut kissojen elämänlaatua vai onko kissoilla pahoinvoinnin tunne tästä huolimatta.

Kun vastaanotolle tulee oksenteleva kissa ja diagnoosiin ei samalla käynnillä päästä, aletaan miettiä oksennuksenestolääkkeen valintaa. Tämänhetkisen tutkimustiedon nojalla ei voida varmasti sanoa, mikä on tehokkain vaihtoehto. Maropitantti ja ondansetroni ovat molemmat tehokkaita oksennuksenestossa, mutta vertailukelpoisia tutkimuksia ei ole. Metoklopramidin käyttö yksin oksennuksenestoon ei ole tieteellisesti perusteltua. Tutkimustiedon perusteella ei voida sanoa, vähentävätkö nämä lääkitykset pahoinvoinnin tunnetta. Usein eri oksennuksenestolääkkeitä käytetään yhtäaikaaisesti samalla potilaalla tehokkaamman vaikutuksen toivossa, nimetään pahoinvoinnin hoidossa, perustuen lääkeaineiden vaikutukseen eri reseptoreihin. Tällä hetkellä yhteiskäytöstä ei ole kuitenkaan mitään tutkimustietoa. Lisää tutkimustietoa tarvittaisiin sekä maropitantin, ondansetronin että metoklopramidin tehosta erityisesti pahoinvoinninnestossa sekä näiden lääkeaineiden yhteiskäytöstä kissalla.

On tiettyjä erityistilanteita, jolloin oksennuksenestolääkkeen valintaan kannattaa kiinnittää tarkasti huomiota. Metoklopramidi nopeuttaa mahalaukun ja suoliston liikettä, joten sitä ei tulisi käyttää, jos on mahdollista, että potilaalla on ruoansulatuskanavan tukos (Trepanier 2010). Tukosepäilyssä myös muiden oksennuksenestolääkkeiden käytön tulee perustua harkintaan ja hyöty-haitta-arvioon. (Batchelor ym. 2013). Metoklopramidin käyttöä tulisi välttää myös tilanteissa, joissa potilaalla on kohtauksia tai päähän kohdistunut vamma (valmisteyhteenveto, Metomotyl, Le Vet Beheer B. V). Taustalla on todennäköisesti se, että kissalla on raportoitu korkealla annoksella keskushermostoperäisiä sivuvaikutuksia (valmisteyhteenveto, Metomotyl, Le Vet Beheer B. V). Ondansetronin käyttöä taas kannattaa välttää tilanteissa, joissa oksentelua esiintyy vestibulaarisyndrooman takia (Trepanier 2010). Tämä perustuu siihen, että ihmisillä ondansetroni on aiheuttanut sivuvaikutuksena huimausta (Trepanier 2010). Ondansetronia joudutaan antamaan tiheämmin kuin maropitantia (Plumb 2018), mistä johtuen maropitantti saattaa olla käytännöllisempi valinta kissan lääkitsemistä ajatellen. Sairaalaolosuhteissa tiheä annosväli ei ole todennäköisesti este, jos lääke annetaan laskimonsisäisesti. Omistajalle taas lääkkeen antaminen kotona suun kautta kissalle ei ole aina helppoa (Sivén ym. 2017). Tällöin pidempi annosväli voi lisätä omistajan sitoutumista hoitoon.

Jokaisella edellä mainitulla lääkeaineella on suosituksena välttää käyttöä tai pienentää annosta, jos potilaalla on maksan sairaus. Esimerkiksi rasvamaksan taustalla kissalla voi olla syömättömyys ja syömättömyyteen voi liittyä pahoinvoinnin tunne (Michel 2013). Tällöin oksennuksenestolääkitys voi olla tarpeen sisällyttää oireenmukaiseen hoitoon. Tutkimustietoa näiden lääkeaineiden käytöstä maksasairailla kissoilla ei kuitenkaan ole. Eläinlääkäriin tuleekin tehdä kyseisessä tilanteessa hyöty-haitta-arvio pitäen mielessä, että rasvamaksa on hengenvaarallinen tila, jota pitkään jatkuva syömättömyys pahentaa (Quimby ym. 2010).

Mahansuojalääkkeet kliinisessä työssä

Eniten tutkimustietoa kissan mahalaukun pH:n nostamisesta löytyy omepratsolistista ja famotidiinista, jotka nostavat kissan mahalaukun pH:ta tehokkaasti (Parkinson ym. 2015, Sutalo ym. 2015, Lane ym. 2016, Garcia ym. 2017). Omepratsolistista löytyy eniten tutkimusta ja se on tehokkain lääkeaine tässä tarkoituksessa (Mark ym. 2018). Mahahapon erityistä vähentävillä lääkeaineilla on tärkeä rooli pH:n nostamisessa mahahaavapotilailla (Liptak ym. 2002). Mahahaavan yleisyydestä kissalla ei kuitenkaan ole tietoa, mutta sitä on raportoitu harvemmin kissalla kuin koiralla (Mansfield & Abraham 2013). Mahansuojalääkkeiden kokemukseräinen käyttö

pieneläinlääketieteessä on yleistä erityisesti oksentelevilla eläimillä. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole tietoa, kuinka suurella osalla oksentelevista kissoista oireilun taustalla on mahahaava. Tarpeettomasta mahahapon erityistä vähentävien lääkeaineiden käytöstä voi olla myös haittaa. Mahan pH on fysiologisesti matala, jotta se voi torjua mikrobeja ja jotta ruoansulatusentsyymit voivat toimia (Sjaastad ym. 2010). Mahalaukun korkeampi pH voi johtaa bakteerien ylikasvuun, joka voi myös lisätä mahahaavan syntymisen riskiä (Marks ym. 2018). Hapon erityistä vähentävien lääkeaineiden empiirinen käyttö saattaa olla perusteltua pitkäkestoisen oksentelujakson jälkeen tilanteessa, jossa epäillään sekundaarisia limakalvovaurioita (Trepanier 2010).

Koska jokaisen oksentavan kissan ruoansulatuskanavan tähyystys ei ole tänä päivänä realistista, pitäisi saada lisää tutkimusta mahahaavaumien esiintyvyydestä kissalla. Näin voitaisiin tehdä paremmin hyöty-haitta-arvio siitä, onko mahansuojalääkkeiden empiirisestä käytöstä enemmän hyötyä vai haittaa kissoille isommassa populaatiossa.

Sen sijaan mahansuojalääkkeiden rutiininomainen käyttö anestesian yhteydessä saattaa olla perusteltua. Garcia ym. (2017) 23 kissan tutkimuksessa 33,3 %:lla kissoista oli vähintään yksi anestesian aikainen refluksi. Omepratsolia saaneilla kissoilla osuus oli 15,4 % ja verrokkiryhmällä 50 %, mutta ero ei ollut merkitsevä. Sen sijaan ruokatorven pH:ssa oli ryhmien välillä merkitsevä ero (Garcia ym. 2017). Koska tiedetään, että hapan mahaneste voi vaurioittaa limakalvoa päästessään kosketuksiin sen kanssa, voisi protonipumppuinhibiittorin käyttö anestesia-toimenpiteen yhteydessä olla tärkeä toipumista edistävä tekijä. Laajempi tutkimus refluksin esiintyvyydestä anestesian aikana olisi siis tarpeellista, jotta voitaisiin tarvittaessa parantaa kissojen hyvinvointia anestesiaoperaation jälkeen. Jos laajemmassa tutkimuksessa refluksin esiintyvyys on yhtä suurta edellä mainitussa tutkimuksessa, voi protonipumppuinhibiittorin käyttö olla perusteltua jokaisen anestesian yhteydessä. Tällöin tulee kuitenkin ottaa huomioon, että lääkitys voidaan joutua aloittamaan jo päiviä ennen operaatiota, sillä vaikutus on tehokkaimmillaan vasta päivinä 2–4 (Marks ym. 2018). Garcia ym. (2017) tutkimuksessa omepratsolia saaneet kissat saivat kaksi annosta operaatiota edeltävänä vuorokautena, millä jo saatiin pH:seen merkitsevä ero. Tämän siirtäminen käytäntöön olisi yksinkertaista, sillä omepratsolivalmisteet ovat reseptivapaita, joten omistajien olisi helppo lääkittää kissaa eläinlääkärin ohjeen mukaan ennen nukutustoimenpidettä.

Protonipumppuinhibiittoreista ei ole tällä hetkellä kissalle tai koiralle rekisteröityä valmistetta markkinoilla. Parkinson ym. (2015) totesivat annoksen 0,88–1,26 mg/kg olevan tehokas kissan

mahalaukun pH:n nostamisessa. Tästä seuraa se, että kissalle annettava tabletti joudutaan puolittamaan. Omepratsoli- ja esomepratsolitabletit ovat enterotabletteja, joiden päällä on suojaava kerros, joka estää lääkeaineen ennenaikaisen vapautumisen mahalaukussa (Parkinson ym. 2015). Lääkkeen puolittaminen voi siis teoriassa vaikuttaa lääkeaineen farmakokinetiikkaan elimistössä. Parkinson ym. (2015) kuitenkin totesivat, että puolitetun tabletin teho oli lähes yhtä hyvä verrattuna tutkimusta varten formuloituun pastavalmistukseen. Tutkimukseen osallistui vain kuusi kissaa, mutta kaikkien tulokset olivat samansuuntaisia. Tulosta voidaan todennäköisesti soveltaa suoraan käytännön praktiikkaan, kuten on tähän asti tehtykin optimaalisen tabletтивahvuuden puuttuessa markkinoilta.

Muiden kuin protonipumppuinhibiittorien ja famotidiinin käyttö kissan ruoansulatuskanavan haavaumien hoidossa on hyvin hataran tutkimustiedon varassa. Sukralfaatin käytöstä kissan esofagiitin ehkäisyyn löytyy yksi tutkimus (Clark ym. 1987), jossa sukralfaattista havaittiin olevan hyötyä. Tutkimuksessa ruokatorven muutokset kuitenkin aiheutettiin hydrokloraatilla, joten tutkimus ei ole suoraan verrattavissa spontaaniin ruokatorven ärsytystilaan, esimerkiksi refluxin aiheuttamana. Sukralfaatin käyttö sekä esofagiitin että mahalaukun haavaumien hoidossa tarvitsisi lisää tutkimusta. Haasteena on kuitenkin se, ettei tehoa voi mitata numeerisesti, kuten hapon eritystä vähentävien lääkeaineiden. Sukralfaatti tarttuu haavautuneeseen mahan limakalvoon (Papich 2009, Färkkilä 2018), joten tutkimus edellyttäisi haavauman indusoinnin ja tehon arviointi koepalojen histologista tutkimista. Sukralfaattia on yhdistetty kokemuseräisesti mahahapon eritystä alentavien lääkeaineiden kanssa, mutta tämä ei ole tieteellisesti perusteltua, sillä sukralfaatti tarvitsee toimiakseen happaman ympäristön (Färkkilä 2018). Yhteiskäytöstä ei ole myöskään tehty tutkimuksia kissalla.

Misoprostolin käytöstä kissalla löytyy yksi tutkimus, jossa se vähensi merkitsevästi aspiriinilla aikaansaatuja mahalaukun haavaumia plaseboon nähden (Satoh ym. 2013). Misoprostolin käyttö vaatisi lisätutkimusta ennen kuin sitä voisi suositella laajemmin kliiniseen käyttöön. Koska sitä käytetään ihmisillä ennaltaehkäisemään tulehduskipulääkkeiden aiheuttamia maha-haavaumia (Färkkilä 2018), siitä voisivat hyötyä erityisesti kroonisesti tulehduskipulääkkeitä syövät kissapotilaat. Misoprostolin käyttöön liittyy kuitenkin ongelmia omistajan turvallisuuden näkökulmasta, sillä lääkkeellä on mahdollista saada aikaan abortti (Färkkilä 2018). Jos siis eläinlääkäri päätyy valitsemaan kissalle misoprostolilääkityksen, tulee omistajalle korostaa lääkeaineen turvallinen käsittely. Jos omistaja on raskaana, mahdolliset lääkeaineen aiheuttamat riskit sikiölle menevät todennäköisesti eläimen saaman hyödyn ohi. Tällaisessa tilanteessa on

syitä harkita esimerkiksi protonipumppuinhibiittorin käyttöä, mikä on muutenkin tieteellisesti perusteltua mahahaavapotilailla.

Antasidien käytöstä kissalla ei löydy yhtään tutkimusta, joten niiden käyttö ei ole perusteltua. Lisäksi yleisimmin kirjallisuudessa esiintyvä annos (5–10 ml kuudesti päivässä) (Marks ym. 2018) ei ole käytännöllinen, joten lisätutkimus antasidien tehosta juuri kissalla ei välttämättä ole edes tarpeellista.

Ruokahalustimulantit kliinisessä työssä

Mirtatsapiini on eniten tutkittu ruokahalustimulantti kissalla. Tutkimukset sen tehosta on tehty kuitenkin vain terveillä (Quimby ym. 2010) ja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kissoilla (Quimby & Lunn 2013). Quimby ym. 2010 tutkimuksessa terveet kissat olivat sairaalaloissa kieltäytyneet syömisestä, minkä taustalla voi olla esimerkiksi stressi. Tutkimuksen perusteella mirtatsapiinin käyttö ruokahalun stimulaatiossa näyttäisi olevan tehokas kissoilla, jotka ovat lopettaneet syömisen esimerkiksi ympäristömuutoksen aiheuttaman stressin seurauksena. Koska kissa on lajina herkkä paaston aiheuttamille komplikaatioille (Quimby ym. 2010, Ferguson ym. 2016), voi stressin laukaiseman syömättömyyden lääkkeellinen hoito olla perusteltua. Ennen tätä tulisi kuitenkin kokeilla muita kirjallisuuskatsauksessa esiteltyjä keinoja kissan ruokahalun herättämiseksi.

Sen sijaan mirtatsapiinin käytöstä ei ole tutkimusta akuutisti syömisestä kieltäytyneillä kissoilla. Olisi tärkeää saada tietoa ruokahalun stimulaatiosta ennen kuin varsinaisen taustasyyn hoito on saatu käyntiin tai jos diagnoosiin ei päästä ollenkaan. Tutkimusasetelman toteuttaminen voisi olla haasteellista, sillä ruokahaluttomuuden taustasyitä on useita. Laajan tutkimuspopulaation kerääminen voisi kuitenkin olla käytännössä mahdollista, sillä lääkitys voitaisiin aloittaa syömättömille kissoille riippumatta taustasyystä. Ongelmana olisi, ettei tällä asetelmalla saataisi verrokkiryhmää.

Syproheptadiinia on käytetty kokemuseräisesti erityisesti pitkäaikaisessa käytössä (Agnew & Korman 2014). Sen tehosta ei kuitenkaan löydy kissalla tehtyjä tutkimuksia. Sen sijaan Quimby & Lunn (2013) tutkivat mirtatsapiinia kroonisessa käytössä ja totesivat merkitsevän hyödyn kissan ruokahalun, aktiivisuuden ja oksentelutiheyden kannalta. Bentsodiatsepiinien tehosta ruokahalun stimulaatiossa ei löydy kattavasti tutkimusta. Kokemuseräisesti tiedetään, että

niillä on vaikutusta ruokahaluun ja midatsolaamin onkin raportoitu nostavan ruokahalua kahdessa minuutissa laskimonsisäisesti annettuna (Little 2012). Bentsodiatsepiineilla on kuitenkin rauhoittavaa vaikutusta (Michel 2001), mikä voi olla epätoivottua sekä akuutisti että kroonisesti sairaalla kissalla. Lisäksi kissoilla on raportoitu maksatoksisuutta suun kautta annetun bentso-diatsepiinin jälkeen (Agnew & Korman 2014).

Edellä mainittuihin syihin vedoten mirtatsapiinin tulisi olla ensisijainen lääkevalinta syömättömän kissan ruokahalun stimulaatioon. Aihetta olisi kuitenkin tarpeen tutkia lisää, koska syömättömän kissapotilas on pieneläinlääkärin vastaanotolla yleinen.

Tutkielman merkitys kliinisessä työssä

Oireenmukaisen hoidon suunnittelu oksentavalle ja syömättömälle kissalle perustuu suureen tietomäärään oksentamisen, mahalaukun limakalvon eritysmekanismien ja ruokahalun fysiologiasta sekä käytettävien lääkeaineiden farmakologiasta. Kun eläinlääkäri tuntee potilaan oireiden fysiologisen taustan ja lääkeaineiden farmakologian, on mahdollista suunnitella yksilöllinen hoito kullekin potilaalle. Alla olevan sairaustilan diagnosointi ensimmäisellä käynnillä ei ole aina mahdollista ja siksi tieteellisesti perusteltu oireenmukainen hoito on usein tarpeen huonovointiselle kissalle. Kaiken kaikkiaan, aiheeseen liittyvää kissalla tehtyä alkuperäistutkimusta löytyy hyvin vähän. Silti osaa kirjallisuuskatsauksessa esitellyistä tutkimuksista voidaan soveltaa jopa suoraan käytännön työhön.

4 LÄHTEET

Adams H. Histamine, serotonin, and their antagonists. Teoksessa: Veterinary Pharmacology & Therapeutics. 9. p. Wiley-Blackwell, State Avenue, Ames, Iowa, Yhdysvallat 2009, 411–427.

Agnew W & Korman R. Rational choices in the inappetent cat. J Feline Med Surg 2014, 16, 749–756.

Batchelor D, Devauchelle P, Elliott J, Elwood C, Freiche V, Gualtieri M, Hall E, Hertog E, Neiger R, Peeters D, Roura X, Savary-Bataille K, German A. Mechanism, causes, investigation and management of vomiting disorders in cats: a literature review. J Feline Med Surg 2013, 15(4) 237–265.

Clark S, Katz P, Wu W, Geisinger K, Castell D. Comparison of potential cytoprotective action of sucralfate and cimetidine. Studies with experimental feline esophagitis. Am J Med 1987, 83, 56–60.

Colby E, McCarthy L, Borison H. Emetic action of xylazine on the chemoreceptor trigger zone for vomiting in cats. J vet Pharmacol Ther 1981, 4, 93–96.

Coruzzi G, Bertaccini G, Noci M. Inhibitory effect of famotidine on cat gastric secretion. Agents Actions 1986, 19:188–193.

Court M & Creenblatt D. Pharmacokinetics and preliminary observations of behavioral changes following administration of midazolam to dogs. J vet Pharmacol Ther 1992, 15, 343–350.

Crystal M. Anorexia. Teoksessa: Norsworthy G, Grace S, Crystal M, Tilley L (toim.) The Feline Patient. 4. p. Wiley-Blackwell, State Avenue, Ames, Iowa, Yhdysvallat, 2011, 22–23.

De Brito Galvao J & Trepanier L. Risk of Hemolytic Anemia with Intravenous Administration of Famotidine to Hospitalized Cats. J vet intern med 2008, 22:325–329.

Dholakia U, Seddighi R, Cox S, Sun X, Pypendop B. Pharmacokinetics of midazolam in sevoflurane-anesthetized cats. Vet Anaesth Analg 2020, 47, 200–209.

Driessen J, Vree T, Van de Pol F, Crul J. Pharmacokinetics of diazepam and four 3-hydroxy-benzodiazepines in the cat. Eur J Drug Metab Ph 1987, 12(3) 219–224.

- Dugdale A. Veterinary Anaesthesia Principles to Practice. Wiley-Blackwell. 1. p. Southern Gate, West Sussex, Yhdistyneet kuningaskunnat 2014.
- Ferguson L, McLean M, Bates J, Quimby J. Mirtazapine toxicity in cats: retrospective study of 84 cases (2006–2011). *J Feline Med Surg* 2016, 18(11) 868–874.
- Fitzpatrick R, Wittenburg L, Hansen R, Gustafson D, Quimby J. Limited sampling pharmacokinetics of subcutaneous ondansetron in healthy geriatric cats, cats with chronic kidney disease, and cats with liver disease. *J vet Pharmacol Ther* 2015, 39, 350–355
- Färkkilä M. Mahalaukun eritystoiminta ja sen säätely. Teoksessa: Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P (toim.) *Gastroenterologia ja hepatologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, Suomi 2019. Artikkelin tunnus: gjh03301 (033.001)
- Färkkilä M. Mahalaukun suojaimekanismeihin vaikuttavat lääkkeet. Teoksessa: Färkkilä M, Isoniemi H, Heikkinen M, Puolakkainen P (toim.) *Gastroenterologia ja hepatologia*. Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, Suomi 2019. Artikkelin tunnus: gjh03401 (034.001)
- Garcia R, Belafsky P, Maggiore A, Osborn J, Pypendop B, Pierce T, Walker V, Fulton A, Marks S. Prevalence of Gastroesophageal Reflux in Cats During Anesthesia and Effect of Omeprazole on Gastric pH. *J vet intern med* 2017, 31:734–742
- Golly E, Odunayo A, Daves M, Vose J, Price J, Hecht S, Steiner J, Hillsman S, Tolbert M. The frequency of oral famotidine administration influences its effect on gastric pH in cats over time. *J vet intern med* 2018, 33:544–550.
- Hickman M, Cox S, Mahabir S, Miskell C, Lin J, Bunger A, McCall R. Safety, pharmacokinetics and use of novel NK-1 receptor antagonist maropitant (CereniaTM) for the prevention of emesis and motion sickness in cats. *J vet Pharmacol Ther* 2008, 31, 220–229.
- Jovanovic-Micic D, Samardzic R, Beleslin D. The role of alpha-adrenergic mechanisms within the area postrema in dopamine-induced emesis. *Eur J Pharmacol* 1995, 272: 21–30.
- Kenward H, Elliott J, Lee T, Pelligand L. Anti-nausea effects and pharmacokinetics of ondansetron, maropitant and metoclopramide in a low-dose cisplatin model of nausea and vomiting in the dog: a blinded crossover study. *BMC Vet Res* 2017, 13:244.
- Kolahian S & Jarolmasjed S. Effects of metoclopramide on emesis in cats sedated with xylazine hydrochloride. *J Feline Med Surg* 2010, 12, 899–903.

- Lane M, Larson J, Hecht S, Tolbert M. Medical management of gastrinoma in a cat. *J Feline Med Surg* 2016, 1–7.
- Liptak J, Hunt G, Barrs V, Foster S, Tisdall P, O’Brien C, Malik R. Gastroduodenal ulceration in cats: eight cases and review of the literature. *J Feline Med Surg* 2002, 4, 27–42.
- Little S. *The Cat: Clinical medicine and management*. 1. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2012.
- Mangel A, Stavorski J, Pendleton R. Effects of Bethanechol, Metoclopramide, and Domperidone on Antral Contractions in Cats and Dogs. *Digestion* 1983, 28:205–209.
- Mansfield C & Abraham L. Stomach – Ulcer. Teoksessa: Washabau R, Day M (toim.) *Canine & Feline Gastroenterology* 1. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2013, 606–650.
- Mansfield C & Hyndman T. Gastric Cytoprotective Agents. Teoksessa: Washabau R, Day M (toim.) *Canine & Feline Gastroenterology* 1. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2013, 500–506.
- Marks S, Kook P, Papich M, Tolbert M, Willard M. ACVIM consensus statement: Support for rational administration of gastrointestinal protectants to dogs and cats. *J vet intern med* 2018, 32:1823–1840.
- Martin-Flores M, Sakai D, Learn M, Mastrocco A, Campoy L, Boesch J, Gleed R. Effects of maropitant in cats receiving dexmedetomidine and morphine. *JAVMA-J Am Vet Med A* 2016, Vol. 248, No. 1, 1257–1261.
- Martin-Flores M, Mastrocco A, Lorenzutti A, Campoy L, Kirch P, Stone M, Learn M, Boesch J. Maropitant administered orally 2–2,5 h prior to morphine and dexmedetomidine reduces the incidence of emesis in cats. *J Feline Med Surg* 2017, 19(8) 876–879.
- Michel K. Management of anorexia in the cat. *J Feline Med Surg* 2001, 3, 3–8.
- Michel K. Anorexia. Teoksessa: Washabau R, Day M (toim.) *Canine & Feline Gastroenterology* 1. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2013, 75–79.
- Norris C, Boothe D, Esparza T, Gray C, Ragsdale M. Disposition of cypheptadine in cats after intravenous or oral administration of a single dose (abstrakti). *Am J Vet Res* 1998, 59(1):79–81.

Papich M. Drugs Affecting Gastrointestinal Function. Teoksessa: Riviere J, Papich M (toim.) Veterinary Pharmacology & Therapeutics 9. p. Wiley-Blackwell, State Avenue, Ames, Iowa, Yhdysvallat 2009, 1247–1272.

Parkinson S, Tolbert K, Messenger K, Odunayo A, Brand M, Davidson G, Peters E, Reed A, Papich M. Evaluation of the Effect of Orally Administered Acid Suppressants on Intragastric pH in Cats. J Vet Intern Med 2015, 29:104–112.

Plumb D. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 9. p. Wiley-Blackwell, Tukholma, Ruotsi 2018.

Posner L & Burns P. Injectable anesthetic agents. Teoksessa: Riviere J, Papich M (toim.) Veterinary Pharmacology & Therapeutics 9. p. Wiley-Blackwell, State Avenue, Ames, Iowa, Yhdysvallat 2009, 265–299.

Quimby J & Lunn K. Mirtazapine as an appetite stimulant and anti-emetic in cats with chronic kidney disease: A masked placebo-controlled crossover clinical trial. Vet J 2013, 651–655.

Quimby J, Gustafson D, Samber B, Lunn K. Studies on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of mirtazapine in healthy young cats. J vet Pharmacol Ther 2010. 34, 388–396.

Quimby J, Gustafson D, Lunn K. The Pharmacokinetics of Mirtazapine in Cats with Chronic Kidney Disease and In Age-Matched Control Cats. J Vet Intern Med 2011, 25:985–989.

Quimby J, Lake R, Hansen R, Lunghofer P, Gustafson D. Oral, subcutaneous, and intravenous pharmacokinetics of ondansetron in healthy cats. J vet Pharmacol Ther 2013, 37, 348–353.

Quimby J, Brock W, Moses K, Bolotin D, Patricelli K. Chronic use of maropitant for the management of vomiting and inappetence in cats with chronic kidney disease: a blinded, placebo-controlled clinical trial. J Feline Med Surg 2015, 17(8) 692–697.

Roila F & Del Favero A. Ondansetron clinical pharmacokinetics (abstrakti). Clin pharmacokinetics 1995, 29, 95–109.

Santos L, Ludders J, Erb H, Martin-Flores M, Basher K, Kirch P. A randomized, blinded, controlled trial of antiemetic effect of ondansetron on dexmedetomidine-induced emesis in cats. Vet Anaesth Analg 2011, 38, 320–327.

- Satoh H, Amagase K, Takeuchi K. The role of food for the formation and prevention of gastrointestinal lesions induced by aspirin in cats. *Digest Dis Sci* 2013, 58, 2840–2849.
- Scott D, Rothstein E, Beningo K, Miller W. Observations on the use of cyproheptadine hydrochloride as an antipruritic agent in allergic cats. *Can Vet J* 1998, 39:634–637.
- Segev G, Bandt C, Francey T, Cowgill L. Aluminum Toxicity Following Administration of Aluminum-Based Phosphate Binders in 2 Dogs with Renal Failure. *J Vet Intern Med* 2008, 22:1432–1435.
- Sherman B & Papich M. *Drugs Affecting Animal Behaviour*. Teoksessa: Riviere J, Papich M (toim.) *Veterinary Pharmacology & Therapeutics* 9. p. Wiley-Blackwell, State Avenue, Ames, Iowa, Yhdysvallat 2009, 509–538.
- Singh P, Yoon S, Kuo B. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. *Ther Adv Gastroenterol* 2016, Vol. 9(1) 98–112.
- Sivén M, Savolainen S, Rönttilä S, Männikkö S, Vainionpää M, Airaksinen S, Raekallio M, Vainio O, Juppola A. Difficulties in administration of oral medication formulations to pet cats: an e-survey of cat owners. *Vet Rec* 2017, doi: 10.1136/vr.103991
- Sutalo S, Ruetten M, Hartnack S, Reusch C, Kook P. The Effect of Orally Administered Ranitidine and Once-Daily or Twice-Daily Orally Administered Omeprazole on Intragastric pH in Cats. *J Vet Intern Med* 2015, 29:840–846.
- Trepanier L. Acute vomiting in cats. Rational treatment selection. *J Feline Med Surg* 2010, 12, 225–230.
- Van Beusekom C, van den Heuvel J, Koenderink J, Russel F, Schrick J. Feline hepatic biotransformation of diazepam: Differences between cats and dogs. *Res Vet Sci* 2015, 119–125.
- Washabau R. *Integration of Gastrointestinal Function*. Teoksessa: Washabau R, Day M (toim.) *Canine & Feline Gastroenterology* 1. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2013a, 1–31.
- Washabau R. Vomiting. Teoksessa: Washabau R, Day M (toim.) *Canine & Feline Gastroenterology* 1. p. Elsevier, St. Louis, Missouri, Yhdysvallat 2013b, 167–173.